

CAROLINA DIOGO ROVEREDO

**TRATAMENTO DO COMPLEXO-GENGIVITE-
ESTOMATITE-FARINGITE FELINO COM
IMPLANTES DE OURO: ESTUDO CLÍNICO PILOTO**

Orientadora: Professora Doutora Rute Noiva

Coorientadora: Dra. Someia Rashid Umarji

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2018

CAROLINA DIOGO ROVEREDO

**TRATAMENTO DO COMPLEXO-GENGIVITE-
ESTOMATITE-FARINGITE FELINO COM IMPLANTES
DE OURO: ESTUDO CLÍNICO PILOTO**

Dissertação defendida em provas públicas para a
obtenção do Grau de Mestre em Medicina
Veterinária no curso de Mestrado Integrado em
Medicina Veterinária, conferido pela Universidade
Lusófona de Humanidades e Tecnologias, segundo
o Despacho Reitoral no. 34/2018, perante a
seguinte composição de Júri:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor Hugo Gregório

Orientadora: Professora Doutora Rute Noiva

Coorientadora: Dra. Someia Rashid Umarji

Vogal: Professora Doutora Maria Margarida Ferreira Alves

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2018

Agradecimentos

À minha família (que é enorme e torna-se difícil enumerar todos, mas todos foram importantes no meu percurso), em especial aos meus pais, por todo o apoio, esforço e dedicação.

À Dra Someia Umarji pela disponibilidade e orientação que se tornaram essenciais para a elaboração deste estudo. Pela forma como me recebeu na sua clínica. Só lhe tenho a agradecer todo o conhecimento que me transmitiu.

À Dra. Rute Noiva pelos conhecimentos e ajuda disponibilizada que foi, igualmente, essencial para a realização deste estudo.

Ao Professor João Requicha, que apesar de não fazer parte formalmente desta dissertação, sempre se mostrou disponível e pronto para ajudar. Sem a sua ajuda não teria sido possível.

A todos os colegas de curso que me acompanharam, sem eles não teria sido possível nem tão divertido! Um agradecimento especial à Marta Cruz, que sempre se mostrou disponível para me ajudar.

Tenho também que agradecer a toda a Equipa da Zenvet, em particular à Eva Mendes, por todo o apoio e paciência!

À equipa do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona, em especial à enfermeira Débora e à Cátia, por toda a ajuda e atenção disponibilizada.

Ao Joãozim, um grande obrigada por toda a paciência, força e apoio.

Por fim, e não menos importante, à minha querida Peúga!

Resumo

O Complexo Gengivite-Estomatite-Faringite Felino é uma doença muito frequente dos gatos e é caracterizada por uma intensa inflamação e ulceração crónica dos tecidos moles da cavidade oral. A sua etiologia não está totalmente esclarecida, mas acredita-se que determinados vírus, bactérias, a resposta do sistema imunitário, bem como o ambiente em que os animais estão inseridos (stress), ou a combinação destes fatores podem desencadear o aparecimento da doença. Os sinais clínicos mais frequentes incluem inapetência, anorexia, disfagia, halitose, ptialismo por vezes com hemorragia associada, dor que varia de acordo com o grau da lesão, perda de peso (aguda ou crónica) e desidratação.

Não existe nenhum protocolo terapêutico totalmente eficaz, o que faz com que se recorra a várias abordagens, tais como cirúrgica, médica ou a combinação de ambas e, ainda assim, a resposta ao tratamento varia de acordo com o paciente e, na maioria dos casos, o resultado do tratamento, ou o conjunto destes, revela-se incompleto e apenas temporário. Sabe-se que as partículas de ouro influenciam tanto o número como a função dos macrófagos, tendo sido demonstrado que as partículas de ouro têm a capacidade inibir as enzimas lisossomais das células fagocitárias no tecido inflamado. A aplicação de implantes de ouro é um procedimento médico, minimamente invasivo, no qual pequenos fragmentos de ouro de vinte e quatro quilates são introduzidos em locais específicos, previamente selecionados, com o objetivo de tratar processos inflamatórios e/ou degenerativos.

Esta dissertação tem como objetivo avaliar o efeito dos implantes de ouro nas lesões presentes na cavidade oral de três gatos com Complexo Gengivite-Estomatite-Faringite acompanhados no Serviço de Medicina Dentária do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona.

Palavras-chave: gengivite, estomatite, faringite, gato, doença oral, inflamação, implantes de ouro

Abstract

The Feline Chronic Gingivitis Stomatitis Complex is a very common disease in cats animals and is characterized by an intense inflammation and chronic ulceration of the tissues in the oral cavity. Its etiology is not fully known, but it is believed that certain viruses, bacteria, as well as the environment in which animals are inserted (stress), or a combination of these factors can trigger the onset of the disease. The most frequent clinical signs include inappetence, anorexia, dysphagia, halitosis, ptyalism sometimes associated with bleeding, pain which varies according to the degree of injury, weight loss (acute or chronic) and dehydration.

There is no effective therapeutic protocol, which includes various approaches, such as surgical, medical or a combination of both, to which patient response varies according to the patient, in most cases with only partial and temporary success. Gold is a noble metal, used for medicinal purposes for decades, which has come to be seen as a good tool for the treatment of autoimmune diseases in the past 50 years. It is known that gold particles influence both the number and the function of macrophages, with demonstrated ability to inhibit lysosomal enzymes of the phagocytic cells in the inflamed tissue. The application of gold bead implants is a medical procedure, minimally invasive, in which small fragments of gold of twenty-four carats are introduced in specific locations, previously selected, with the objective of treating inflammatory processes and/or degenerative.

The goal of this dissertation is to evaluate the effect of gold bead implants in the lesions present in the oral cavity of three cats diagnosed with Feline Chronic Gingivitis Stomatitis Complex, who were followed in the Dentistry School Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine of *Universidade Lusófona*.

Keywords: Gingivitis, Stomatitis, pharyngitis, cat, oral disease, inflammation, gold bead implants

Lista de Abreviaturas, Siglas, Símbolos, Acrónimos

aC - Antes de Cristo

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

® - Marca registrada;

CVF - Calicivírus Felino

CGEFF - Complexo Gengivite-Estomatite-Faringite dos Felinos

ELISA - Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

IFN - interferão

IFN- α - Interferão alfa

Ig - Imunoglobulina

IL - interleucina

PCR - Reação em cadeia da polimerase (do Inglês, Polymerase Chain Reaction)

PIF - Peritonite Infeciosa Felina

pH - Potencial Hidrogeniônico

rHuIFN-2 α - Interferão Alfa Recombinante Humano

rFeIFN ω - Interferão Ómega Recombinante Felino

Th - Células T auxiliares

FELV - Vírus da Leucemia Felino

FIV - Vírus da Imunodeficiência Felina

PIF - Vírus da Peritonite Infeciosa Felina

ADN – Ácido desoxirribonucleico

Índice

I. DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR	10
1. Atividades desenvolvidas	10
2. Casuística.....	11
3. Resposta a terapêutica	11
II. INTRODUÇÃO.....	12
III. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
1. COMPLEXO GENGIVITE-ESTOMTITE-FARINGITE-FELINO	13
1.1. Epidemiologia	13
1.1.1. Raça	13
1.1.2. Idade	14
1.1.3. Sexo	14
1.2. Etiologia	14
1.2.1. Vírus	14
1.2.1.1. Calicivírus Felino (CVF)	14
1.2.1.2. Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV).....	15
1.2.1.3. Vírus da Leucemia Felina (FeLV)	16
1.2.1.4. Herpesvírus Felino Tipo 1	16
1.2.1.5. Vírus da Peritonite Infeciosa Felina (PIF)	17
1.2.2. Bactérias	17
1.2.2.1. Gênero <i>Bartonella</i>	18
1.2.3. Stresse.....	18
1.2.4. Antigénios alimentares	18
1.3. Patogenia.....	19
1.4. Sinais Clínicos	21
1.4.1. Lesões Microscópicas	21
1.5. Diagnóstico	25
1.5.1. Anamnese	25
1.5.2. Exame Físico	25
1.5.3. Exames complementares	28
1.5.3.1. Hematologia e Proteinograma	28
1.5.3.2. Serologia e Testes moleculares.....	28
1.5.3.3. Bacteriologia.....	29
1.5.3.4. Histologia.....	29
1.5.3.5. Imagiologia	29
1.6. Tratamento	30
1.6.1. Tratamento Periodontal	30

1.6.2.	Tratamento Médico.....	30
1.6.3.	Tratamento Cirúrgico	33
1.6.4.	Novas abordagens terapêuticas	35
1.6.4.1.	Células Estaminais	35
1.6.4.2.	Implantes de Ouro.....	35
1.6.4.2.1.	Mecanismo de Atuação do Ouro no Organismo	37
1.6.4.2.2.	Toxicidade: administração sistêmica vs. aplicação local	39
1.7.	Manejo Dietético e Ambiental	41
1.8.	Prognóstico	41
1.9.	Profilaxia.....	42
IV.	OBJETIVOS.....	43
V.	MATERIAL E MÉTODOS.....	43
1.	População de estudo	43
2.	Protocolo clínico.....	43
2.1.	Metodologia da colocação dos implantes de ouro.....	44
VI.	CASOS CLÍNICOS.....	45
1.	Caso clínico nº 1 – Ricki	45
2.	Caso clínico nº 2 – Príncipe das Beiras	49
3.	Caso clínico nº 3 – Preta.....	53
VII.	DISCUSSÃO	56
VIII.	CONCLUSÃO	58
IX.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

Índice de Tabelas

Tabela 1 Descrição microscópica das lesões na cavidade oral dos animais com CGEFF (adaptação de Rolim et al., 2014)	22
Tabela 2 Caracterização microscópica das lesões inflamatórias (adaptado de Harley et al., 2011)	23
Tabela 3: Classificação do Complexo Gengivite-Estomatite-Faringite Felino de acordo com a localização, intensidade da inflamação e área afetada pela lesão (adaptado de Hennes et al., 2011 e Santos et al., 2016)	27
Tabela 4 Descrição microscópica do mecanismo de ação do ouro (adaptado de Danscher, 2002)	38
Tabela 5: Lista de reações adversas da administração de ouro, adaptado de Zainali, 2011.	40
Tabela 6 Descrição das lesões da cavidade oral do Ricki antes e depois da colocação dos implantes de ouro	47
Tabela 7 Descrição das lesões da cavidade oral do Príncipe das Beiras antes e depois da colocação dos implantes de ouro	52
Tabela 8 Descrição das lesões da cavidade oral da Preta antes e depois da colocação dos implantes de ouro	55

Índice de Figuras

Figura 1 – Implantes de Ouro	44
Figura 2 – Implantes de Ouro e Spinocan de 18 <i>gauges</i>	44

I. DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR

O presente relatório pretende dar a conhecer as atividades desenvolvidas ao longo do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, o qual decorreu durante um período de 4 meses, de 1 de Setembro de 2016 a 31 de Dezembro de 2016, na Clínica Veterinária Zenvet, nas Amoreiras. sob a orientação da Dra Someia Umarji.

O estágio incidiu particularmente nas áreas de clínica médica e cirúrgica de animais de companhia, o que foi fundamental para a consolidar e, consequentemente aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso. Foi da mesma forma importante para a aquisição de novos conhecimentos nas áreas de Medicina Veterinária Integrativa e de Medicina Veterinária Tradicional Chinesa.

1. Atividades desenvolvidas

No decorrer do estágio foi possível o acompanhamento de consultas de diversas especialidades de clínica médica, tais como dermatologia, neurologia, gastroenterologia, nefrologia, cardiologia. Durante estas consultas foram realizados exames físicos e exames complementares de diagnóstico. Foi da mesma forma possível o acompanhamento de diversos casos clínicos em regime de internamento.

A nível de procedimentos cirúrgicos, foi-me possível acompanhar o pré, intra e pós-cirúrgico de vários animais, foi, também, possível a participação em determinadas cirurgias como ajudante de cirurgião, circulante ou na monitorização anestésica.

Por fim, e não menos importantes destaca-se a área de Medicina Integrativa onde pude verificar uma elevada casuística. As técnicas utilizadas em Medicina Integrativa incluem acupuntura, electroacupuntura, farmacopuntura, moxabustão, implantes de ouro, fitoterapia chinesa, dietoterapia, autohemoterapia (menor e maior), ozonoterapia, técnicas de Medicina regenerativa como plasma rico em plaquetas e células estaminais.

2. Casuística

Durante o estágio, procurei acompanhar os casos relacionados com a aplicação de implantes de ouro e pude assistir a procedimentos e acompanhar consultas de pacientes que já tinham sido submetidos a tratamento em período anterior ao estágio.

Da casuística de animais que receberam tratamento com Implantes de Ouro:

- 16 Pacientes tratados para Displasia de Anca
- 3 Pacientes tratados para Complexo Gengivite-Estomatite-Faringite Felino
- 2 Pacientes tratados para artrose de cotovelo
- 3 Pacientes tratados para hemivértebra
- 2 Pacientes tratados para espondilose

3. Resposta a terapêutica

Apesar do conteúdo da minha dissertação incidir sobre o tratamento do Complexo Gengivite-Estomatite-Faringite Felino com Implantes de Ouro, pude observar os efeitos dos tratamentos nos pacientes que acompanhei durante o estágio curricular.

Relativamente aos tratados para a displasia de anca, todos os pacientes responderam positivamente ao tratamento, apesar de apresentarem graus de displasia distintos, sinais clínicos variáveis e de terem demonstrado tempos de resposta diferentes.

Os dois pacientes com artrose apresentavam idades muito distintas, um era um jovem adulto e o segundo paciente era um idoso. Mais uma vez reforço que apesar de apresentarem idades e graus de artrose distintos, ambos apresentaram melhoria dos sinais clínicos e radiograficamente as lesões de artrose não progrediram.

II. INTRODUÇÃO

As doenças estomatológico-dentárias dos gatos são muito frequentes nas consultas de rotina. Estas podem estar associadas a outras doenças locais ou sistémicas. Por norma, os animais chegam a consulta com queixas de anorexia, sialorreia, alterações de comportamento (vocalização excessiva, agressividade), halitose, diminuição da condição corporal, pêlo em mau estados, entre outras.

Ao exame da cavidade oral de um gato com CGEFF é frequente observar-se a presença de estomatite, gengivite, ulceração da mucosa e faucite.

Uma vez que não existe nenhum protocolo terapêutico totalmente eficaz, o que, por sua vez faz com que se recorra a várias abordagens, tais como cirúrgica, médica ou a combinação de ambas, sem se obter um resultado satisfatório, é crucial a abordagem a novos tratamentos.

Os implantes de ouro poderão ser uma abordagem interessante, uma vez que o ouro apresenta propriedades anti-inflamatórias, por ser um procedimento minimamente invasivo e por ser compatível com meios de diagnóstico auxiliares desde raio-x, tomografia computadorizada e ressonância magnética, permitindo, desta forma, que o paciente possa ser submetido a qualquer um destes exames complementares sem inconvenientes, caso seja necessário. É igualmente importante referir que os implantes de ouro poderão gerar pequenos artefactos ao seu redor.

III. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. COMPLEXO GENGVITE-ESTOMTITE-FARINGITE-FELINO

O Complexo Gengivite-Estomatite-Faringite Felino (CGEFF) é uma das doenças mais frequentes dos gatos (Dowers *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2016). Num centro de referência especializado em doença oral foi realizado um inquérito pela Sociedade Americana de Odontologia Veterinária e 39% dos médicos veterinários entrevistados relataram receber dois ou mais casos de CGEFF por semana e outros 23% referiram receber pelo menos um caso por semana, representando a segunda doença oral mais frequentemente diagnosticada nos felinos (Venturini, 2006). É caracterizada por uma intensa inflamação e ulceração crônica dos tecidos moles da cavidade oral (Johnston, 2012; Allemand *et al.*, 2013).

Acredita-se que a sua etiologia seja multifatorial, incluindo-se determinados vírus, bactérias, alimentação e o habitat dos animais entre os fatores que contribuem para o desenvolvimento da doença (Harley *et al.*, 2011; Jennings *et al.*, 2015; Santos *et al.*, 2016).

Estão descritos vários protocolos terapêuticos com abordagem médica, cirúrgica ou a combinação dos dois (Niza *et al.*, 2004; Winer *et al.*, 2016). Contudo, a maioria das abordagens terapêuticas estabelecidas atualmente não são eficazes no tratamento da doença e as recidivas são frequentes (Dolieslager *et al.*, 2011; Leal *et al.*, 2013).

1.1. Epidemiologia

1.1.1. Raça

Apesar de alguns autores não relatarem a existência de qualquer predisposição de raça, outros consideram raças como o Persa, Siamês, Abissínio, Himalaio e Birmanês particularmente predispostos ao desenvolvimento da doença (Castro-López *et al.*, 2011, Niza *et al.*, 2004; Hennes *et al.*, 2011; Santos *et al.*, 2016). Segundo alguns autores, estas raças apresentam igualmente a forma mais grave da doença, possivelmente devido a fatores genéticos (Healey *et al.*, 2007; Hennes *et al.*, 2011).

1.1.2. Idade

A idade de ocorrência desta doença varia entre os 3 e os 15 anos de idade, com média aos 8 anos (Hofmann-Appollo *et al.*, 2010).

1.1.3. Sexo

Não existe aparente predisposição sexual para o desenvolvimento de CGEFF (Santos *et al.*, 2016). Os estudos apresentam uma distribuição semelhante entre machos e fêmeas (Healey *et al.*, 2007; Hofmann-Appollo *et al.*, 2010).

1.2. Etiologia

A etiologia do CGEFF não é completamente conhecida, podendo variar de animal para animal (Niza *et al.*, 2004; Healey *et al.*, 2007; Geraldo Junior, 2010). Acredita-se que determinados agentes como vírus (calicivírus felino, vírus da imunodeficiência felina, etc.), bactérias (*Pasteurella multocida*, *Bartonella* sp.), a alimentação, o ambiente, o manejo (stresse) e a resposta do sistema imunitário, ou a combinação destes fatores com fatores genéticos, estejam na sua origem (Addie *et al.*, 2003; Healey *et al.*, 2007; Bellows, 2010; Santos *et al.*, 2016).

1.2.1. Vírus

Hoje em dia, acredita-se que exista participação viral no desenvolvimento da gengivite e da estomatite, não se podendo, contudo, garantir que estes sejam um dos fatores desencadeadores do CGEFF (Healey *et al.*, 2007; Santos *et al.*, 2016).

1.2.1.1. Calicivírus Felino (CVF)

A manifestação aguda de uma infecção por Calicivírus Felino consiste na inflamação do trato respiratório superior, na qual a secreção nasal e a secreção ocular (causada pela conjuntivite) são os sinais mais frequentes. É, da mesma forma, frequente os animais apresentarem lesões na cavidade oral (ulcerativas e proliferativas), febre, anorexia, letargia e espirros (Martijn, 2008).

Existem vários estudos que documentam a presença do CVF no CGEFF, sobretudo em gatos com estomatite caudal (Addie *et al.*, 2003). Segundo um estudo realizado por Johnston (1998), a totalidade de gatos com CGEFF eram portadores de CVF. Noutro estudo que foi desenvolvido, foi reportado que os gatos com CGEFF eram positivos ao CVF e após o tratamento mostraram resultados negativos para este vírus, o que sugere uma forte correlação entre o CVF e o CGEFF (Addie *et al.*, 2003; Santos *et al.*, 2016).

Outro estudo realizado por Girard e Pingret (2010), em que foram testados 20 animais com CGEFF para a presença de CVF, através de PCR, foram identificados 18 gatos com este vírus (Santos *et al.*, 2016). Assim, estes resultados sugerem que a infeção por CVF pode ser relevante no aparecimento e desenvolvimento da doença gengival e, consequentemente, na inflamação circundante (Albino *et al.*, 2009). É necessário salientar que, embora o CVF não seja o único fator envolvido na etiopatogenia desta doença, deve ser considerado como um dos principais protagonistas (Dolieslager, 2012). Ainda assim, são necessários mais estudos sobre o papel do sistema imunitário em gatos com CGEFF (Martijn, 2008).

1.2.1.2. Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV)

O Vírus da Imunodeficiência Felina é um lentivírus de distribuição mundial e a sua transmissão ocorre por contacto direto com a saliva e sangue (feridas de mordeduras) de animais infectados, bem como *in utero* ou após o parto, pela via galactogénia (Stiles, 2014). Os sinais clínicos mais frequentemente associados à infeção por este vírus consistem em infeções bacterianas secundárias do trato respiratório superior e da cavidade oral, sendo o CGEFF uma das doenças mais comuns (Lommer e Verstraete, 2003; Hofmann-Appollo *et al.*, 2010; Matilde *et al.*, 2013).

Segundo um estudo realizado no Reino Unido, foi possível concluir que a prevalência de FIV foi claramente maior em gatos com CGEFF (81%) do que no grupo de animais saudáveis (16%) (Martijn, 2008). Assim, sugere-se que a disfunção imunitária determinada pelo FIV seja o principal motivo de inflamação gengival, associada ou não às alterações da microbiota oral (Santos *et al.*, 2016). Isto pode dever-se a uma redução gradual dos linfócitos T CD4+, a uma inversão do rácio dos linfócitos T CD4+:CD8, e, ainda, a uma diminuição na blastogénese dos linfócitos (Santos *et al.*, 2016).

Ainda assim, existem alguns estudos que reportam a existência de gatos com CGEFF que não apresentam o FIV, pelo que a associação da infecção por este vírus ao CGEFF não é linear (Addie *et al.*, 2003; Baird, 2005).

1.2.1.3. Vírus da Leucemia Felina (FeLV)

Relativamente ao Vírus da Leucemia Felina, a sua prevalência nos animais afetados pelo CGEFF é pouco significativa, variando, de acordo com alguns estudos realizados, entre 0 e 17% (Harley, 2003; Santos *et al.*, 2016). Este vírus parece potenciar o efeito lesivo de outros vírus, como o CVF e o Herpesvirus felino tipo 1 (HVF-1), talvez pela imunossupressão que causa (Santos *et al.*, 2016).

Atualmente, acredita-se que animais infetados com FIV e FeLV podem apresentar sinais clínicos mais exuberantes devido à imunossupressão que estes causam, não sendo, contudo, considerados a causa ou um fator de risco para a ocorrência da doença (Hale, 2010; Mestrinho *et al.*, 2013).

1.2.1.4. Herpesvírus Felino Tipo 1

O Herpesvírus Felino é um vírus que está na origem de quadros de rinotraqueíte e que pode igualmente originar queratite e conjuntivite, faringite, estomatite caudal, dermatite facial, abortos e mortalidade neonatal nos felinos (Geraldo Junior, 2010; Hofmann-Appollo *et al.*, 2010).

Sendo um vírus que surge em co-infecção com o CVF, acredita-se que, isoladamente, não seja causa do CGEFF (Lommer & Verstraete, 2003). De acordo com um estudo realizado por Lommer & Verstraete (2003), o HVF-1 em combinação com o CVF esteve presente em 88% dos animais com CGEFF. Posto isto, há autores que acreditam que a infecção combinada de CVF e de HVF-1, associada à placa bacteriana, estimulam a infiltração linfocítica na mucosa oral. Contudo, a relação causa-efeito ainda não foi apresentada (Albino *et al.*, 2009).

Outro estudo realizado, concluiu que a prevalência de gatos com estomatite caudal infetados pelo CVF e pelo HVF-1 foi de 97% e de 13%, respetivamente. Tendo em conta este estudo, a presença de CVF foi diretamente correlacionada com a estomatite

caudal, ao contrário do que aconteceu com o HVF-1 que não apresentou correlação, tanto nos gatos infectados como nos não infectados pelo CVF (Hofmann-Appollo *et al.*, 2010).

Estudos adicionais, destinados a pesquisar a presença do HVF-1 em gatos com CGEFF, através de zaragatoas e amostras de biopsia da cavidade oral, concluíram que não havia correlação (Quimby *et al.*, 2008; Dowers *et al.*, 2009).

1.2.1.5. Vírus da Peritonite Infeciosa Felina (PIF)

A Peritonite Infeciosa Felina é considerada uma doença imunomediada que pode afetar qualquer gato infectado com coronavírus felino (Nelson & Couto, 1998). Sabe-se que alguns gatos com CGEFF estão infectados com o vírus da PIF, não estando a correlação devidamente esclarecida. (Santos *et al.*, 2016).

1.2.2. Bactérias

Ainda não foi possível definir o papel exato das bactérias na patogenia do CGEFF (Santos *et al.*, 2016). Uma vez que a extração dentária melhora a inflamação, acredita-se que a placa bacteriana e o cálculo presentes desempenhem um papel importante na manutenção da inflamação da cavidade oral (Addie *et al.*, 2003; Baird, 2005; Martijn, 2008; Santos *et al.*, 2016).

Sabe-se que os gatos com CGEFF têm uma menor diversidade de bactérias na cavidade oral, comparativamente com animais saudáveis (Dolieslager, 2012). Uma grande percentagem dos gatos estudados apresenta uma predominância de *Pasteurella multocida* (Dolieslager *et al.*, 2011). Contudo, ainda não foi possível isolar consistentemente nenhum tipo de bactéria em gatos afetados e a quantidade de diferentes agentes isolados nestas lesões é elevada (Santos *et al.*, 2016).

1.2.2.1. Género *Bartonella*

Ao longo dos anos, foram realizados vários estudos onde se identificou a presença da bactéria *Bartonella henselae* em animais com CGEFF, sugerindo, assim, a hipótese de esta ser um fator causador ou associativo da doença (Matilde *et al.*, 2013; Santos *et al.*, 2016). De acordo com outro estudo realizado, onde se testou o sangue de 70 gatos com CGEFF e de 61 gatos saudáveis, para a presença de ADN de *Bartonella* spp e de anticorpos anti-*Bartonella* spp, não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos de animais (Dowers *et al.*, 2009). Num outro estudo, realizado por Dolieslager (2012), onde foram testadas amostras de biopsia oral de 42 animais com CGEFF e de 19 gatos saudáveis, não se observou correlação entre esta doença e as espécies de *Bartonella* spp identificadas (Dolieslager, 2012).

1.2.3. Stresse

Acredita-se que o stresse desempenha um papel importante no desenvolvimento do CGEFF (Dolieslager, 2012). Pensa-se que animais sujeitos a um maior stresse no quotidiano, nomeadamente animais que vivem em colónias, em casas em que existam vários animais ou em condições de sobrepopulação, parecem ser mais precocemente afetados. Animais condicionados ao interior de uma casa, sem acesso ao exterior, também poderão estar mais susceptíveis ao desenvolvimento da doença (Dolieslager, 2012).

1.2.4. Antigénios alimentares

Estudos já realizados, demonstram que a estimulação antigénica crónica e a incapacidade de moderar a resposta imunitária constituem co-fatores no desenvolvimento desta doença. Determinados constituintes das dietas, como a proteína e os aditivos são apontados como fontes de antigénios (Santos *et al.*, 2016). Contudo, ainda não é claro se os antigénios alimentares têm um papel relevante na progressão do CGEFF (Hale, 2010).

É aconselhado que os animais com CGEFF devem ser alimentados com dietas comerciais que minimizem a formação de cálculo dentário e de placa bacteriana, mas que sejam, ao mesmo tempo, hipoalergénicas (Santos *et al.*, 2016). É recomendado, também, a utilização de dietas com antioxidantes na sua composição, nomeadamente, vitaminas

A, E, C e minerais, como o zinco, uma vez que funcionam como imunoestimulantes e são benéficas para a integridade da mucosa oral (Santos *et al.*, 2016).

1.3. Patogenia

As afeções da mucosa oral e da gengiva nos gatos, resultantes de inflamações crônicas, manifestam-se, inicialmente, sob a forma de gengivite, podendo progredir para outras regiões, como a zona caudal e faríngea. A esta região dá-se o nome de istmo das fauces, o que originou e de forma errônea o termo “faucite”. Assim, “estomatite caudal” é a designação mais apropriada para identificar a inflamação nesta zona. Associada à estomatite, podem haver doença periodontal e lesões de reabsorção dentária, que contribuem para a gravidade das lesões (Diehl & Rosychuk, 1993; Wiggs & Lobprise, 1997; Lommer & Verstraete, 2003).

O CGEFF caracteriza-se por uma resposta inflamatória local ou difusa que provoca lesões ulcero-proliferativas na mucosa alveolar, jugal, e lingual, e que se pode estender à região do arco glossopalatino (Diehl & Rosychuk, 1993; Niza *et al.*, 2004; Hofmann-Appollo *et al.*, 2010).

Nas zonas afetadas, observa-se elevada proliferação bacteriana, inicialmente de microrganismos aeróbios de Gram positivo, sem motilidade, e, posteriormente, por microrganismos anaeróbios de Gram negativo, com motilidade, que induzem a produção de toxinas (hialuronidases e enzimas lisossomais) as quais, associadas ao grande afluxo de células inflamatórias no local afetado, provocam irritação da gengiva e desencadeiam, desta forma, uma resposta inflamatória com edema gengival, eritema e friabilidade do tecido, que favorece a formação de cálculo dentário (Lyon, 2005; Geraldo Junior, 2010). O cálculo dentário é formado por bactérias e outras substâncias orgânicas que, associadas à deposição de matriz inorgânica essencialmente constituída por hidroxiapatite, cálcio e fosforo (existentes na saliva), vão dar origem a uma placa mineralizada (Hennet, 1997). Acredita-se, também, que gatos com CGEFF apresentem alterações na resposta imunitária que resulta numa intolerância à presença da placa bacteriana (com uma resposta hipereativa do sistema imunitário) associado ao não reconhecimento do próprio tecido periodontal por parte do próprio sistema imunitário (Hofmann-Appollo *et al.*, 2010; Santos *et al.*, 2016).

Os animais com CGEFF apresentam níveis séricos de IgG, IgM e IgA aumentados, ao mesmo tempo que os níveis salivares de IgG e IgM também se encontram aumentados, com baixas concentrações de IgA (Harley, 2003; Martijn, 2008). Ainda assim, não está bem esclarecido se estes padrões de imunoglobulinas são a causa ou o resultado da resposta inflamatória (Harley et al. 2003). Segundo Harley et al. (2003), os níveis mais baixos de IgA, poderão ser devidos a presença do infiltrado celular predominante nesta infecção, no qual a maioria das células presentes é IgG-positiva.

A IgA desempenha um papel importante na cavidade oral, na medida em que tem a capacidade de neutralizar agentes patogênicos e toxinas, ao mesmo tempo que inibe o crescimento e aderência dos microrganismos à mucosa oral e dentes (Harley e Gruffydd-Jones, 2003; Martijn, 2008; Hofmann-Apollo et al., 2010).

A função das IgG e IgM salivares é neutralizar os antígenos bacterianos e ativar o complemento, o que contribui para promover a inflamação local (Harley et al., 2003). Contudo, ainda não é possível estabelecer com exatidão o comportamento das imunoglobulinas, uma vez que este pode ser, ao mesmo tempo, causa ou consequência da inflamação oral (Harley et al., 2003).

É aceite que existe a intervenção de mediadores inflamatórios, como as citocinas, porém a sua função ainda não se encontra bem esclarecida no desenvolvimento do CGEFF (Harley et al., 1999). Em gatos que não têm CGEFF prevalecem as interleucinas (IL), nomeadamente as IL-2, IL-10, IL-12 e o interferão alfa (IFN- α) na mucosa, enquanto nos animais que apresentam esta doença predominam as citocinas a IL-4, IL-5 e IL-6 e o IFN- Ω (Harley et al., 1999). Desta forma, é possível concluir que gatos com CGEFF têm um aumento generalizado e gradual da expressão de citocinas, que se encontra diretamente relacionado com o aumento da gravidade das lesões. Ainda assim, é essencial estabelecer com mais rigor a intervenção da componente imunitária nesta doença (Harley et al., 1999).

Assim, a grande diferença entre gatos saudáveis e gatos que apresentam CGEFF aparenta ser a resposta do sistema imunitário perante os antígenos presentes na placa bacteriana e nos dentes (Harley *et al.*, 1999; Addie *et al.*, 2003). Sabe-se que baixas concentrações de biofilme geram uma resposta exagerada do sistema imunitário em animais sensíveis, o que conduz ao desenvolvimento de reações de hipersensibilidade/alergia ao próprio tecido periodontal (Hennet, 1997; Hofmann-Apollo

et al., 2010). Isto é, a inflamação grave e crônica da gengiva, da mucosa alveolar e até da região glossopalatina revela uma reação exacerbada do organismo face ao que seria de esperar perante a acumulação de placa bacteriana e de cálculo dentário da doença periodontal (Hennet, 1997; Lyon, 2005; Hofmann-Appollo *et al.*, 2010; Matilde *et al.*, 2013). Como a redução da placa bacteriana constitui um fator importante no controlo da sintomatologia do CGEFF, esta poderá ser um fator determinante no desenvolvimento da doença (Southerden, 2010).

1.4. Sinais Clínicos

Os sinais clínicos mais frequentes incluem inapetência, anorexia, disfagia, halitose, ptialismo (por vezes com hemorragia associada), dor (que varia de acordo com o grau da lesão), perda de peso (aguda ou crónica) e desidratação (Niza *et al.*, 2004; Castro-López *et al.*, 2011; Johnston, 2012; Santos *et al.*, 2016). Muitas vezes os animais ficam incapazes de realizar a sua higiene. (Johnston, 2012). É ainda de esperar que os gatos afetados apresentem dificuldade na preensão dos alimentos, alterações das preferências alimentares (de ração seca para alimentos húmidos) e apresentar exteriorização da língua, possivelmente pelo crescimento tecidual na região das fauces (Matilde *et al.*, 2013). Alguns gatos podem tornar-se mais irritáveis, depressivos ou até agressivos. (Addie *et al.*, 2003; Santos *et al.*, 2016).

Estes sinais clínicos estão diretamente relacionados com o processo de inflamação difusa ulcero-proliferativa da mucosa (Niza *et al.*, 2004).

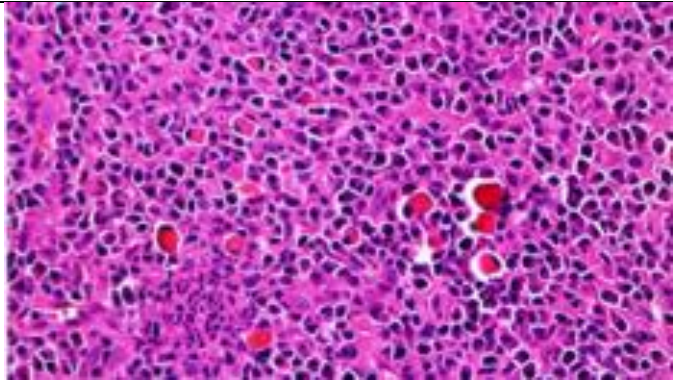
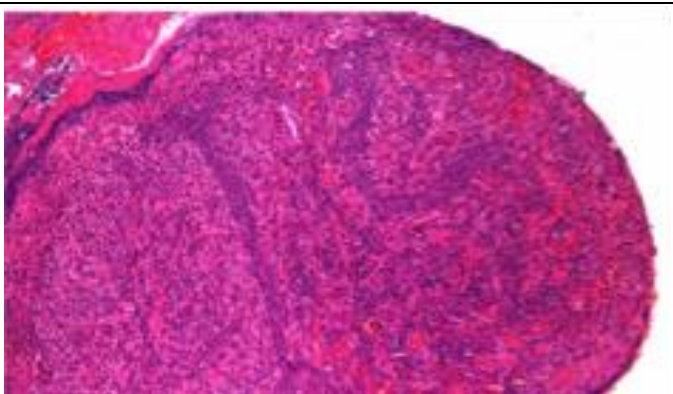
1.4.1. Lesões Microscópicas

Microscopicamente, o padrão histológico mais observado corresponde a uma intensa inflamação na interface do epitélio com a submucosa, representada, principalmente, por infiltração por plasmócitos e linfócitos (Baird, 2005; Lyon, 2005; Harley *et al.*, 2011). Os plasmócitos apresentam, muitas vezes, corpos de Russell no interior do seu citoplasma, o que atesta a cronicidade da doença (Hit, 2003; Harley *et al.*, 2011). Perante a presença de toxinas bacterianas, os plasmócitos produzem anticorpos que ativam o sistema de complemento, o que estimula o afluxo de células fagocitárias que

lesam as membranas das células gengivais o que, por sua vez, resulta num aumento da permeabilidade vascular local e numa intensa retração gengival. O aumento no nível de imunoglobulinas, incluindo a gamaglobulina, confirma a resposta imunitária exagerada (Niza et al, 2004; Lyon, 2005; Geraldo Junior, 2010) (Tabela 1).

Podem estar presentes outras células inflamatórias como eosinófilos (que sugerem reação de hipersensibilidade) e macrófagos (Hitt, 2003). De acordo com Harley (2011), estas lesões podem ser classificadas em três graus (tabela 2).

Tabela 1 Descrição microscópica das lesões na cavidade oral dos animais com CGEFF
(adaptado de Rolim et al., 2014)

Imagem Microscópica	Descrição
 <p>(a)</p>	<p>Imagem (a) - Intenso infiltrado de células plasmáticas e linfócitos com numerosas células Mott</p>
 <p>(b)</p>	<p>Imagem (b) - Infiltrado difuso, linfoplasmocítico marcado, ulceração superficial, necrose e hemorragia</p>

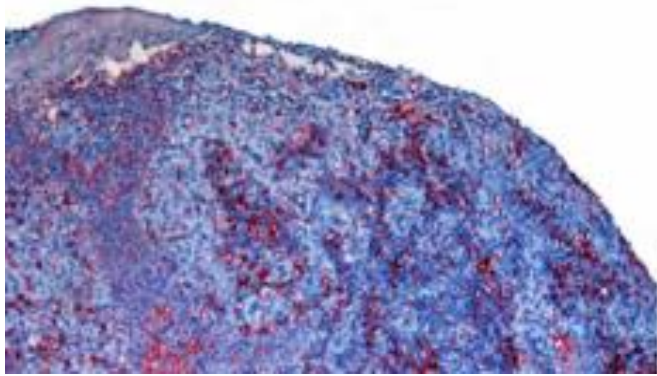
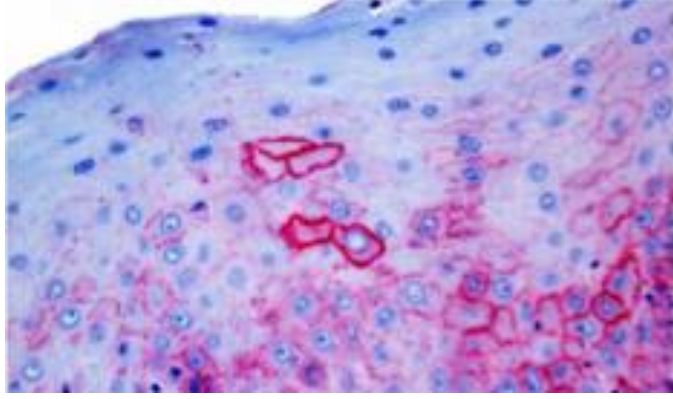
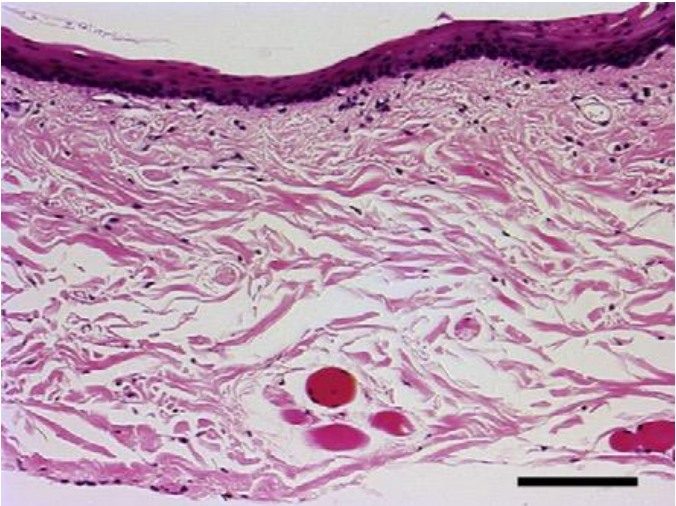
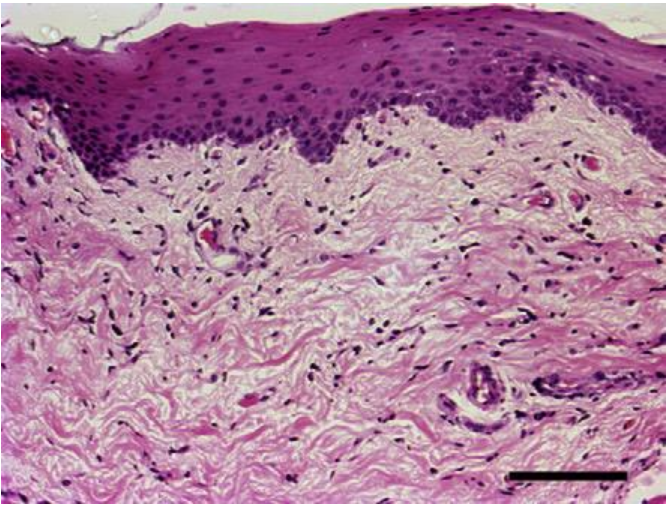
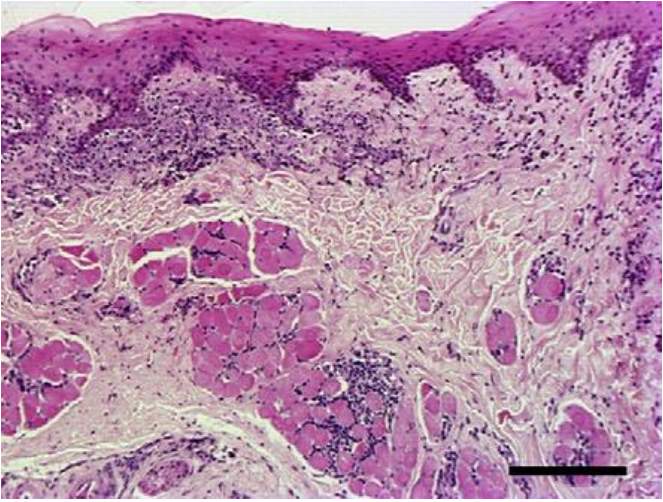
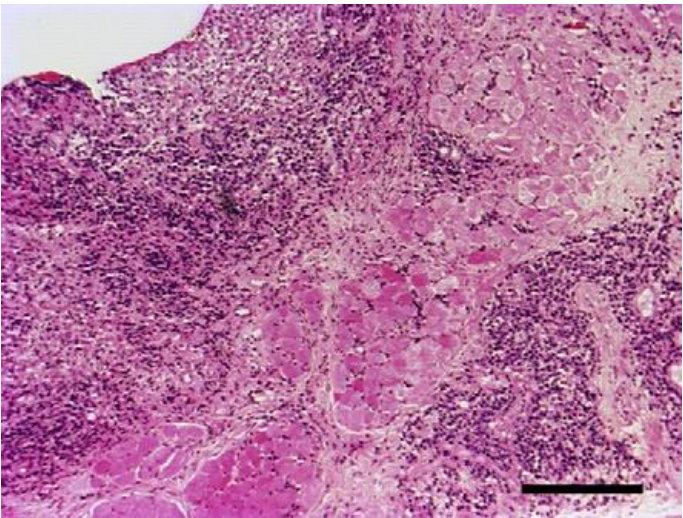
 <p>(c)</p>	<p>Imagem (c) - Imunomarcacão marcada do infiltrado inflamatório e ulceração superficial extensa</p>
 <p>(d)</p>	<p>Imagem (d) - Imunomarcaco marcada distribuída principalmente em torno do citoplasma de células epiteliai</p>

Tabela 2 Caracterização microscópica das lesões inflamatórias (adaptado de Harley *et al.*, 2011).

Grau	Descrição	Imagem Microscópica
0	<p>Mucosa Normal: epitélio estratificado pavimentoso com raros linfócitos intraepiteliai. Na lâmina própria e na submucosa observam-se raros mastócitos e linfócitos.</p>	

1	<p>Inflamação Mínima: o epitélio apresenta-se com uma discreta hiperplasia e paraqueratose. Pode haver aumento de linfócitos intraepiteliais e alguns neutrófilos. Na lâmina própria e na submucosa observa-se um discreto infiltrado perivascular/intersticial por plasmócitos, linfócitos, mastócitos e raros macrófagos</p>	
2	<p>Inflamação Moderada: hiperplasia epitelial com regiões de degenerescência ou ulceração, discreta a moderada quantidade de linfócitos intraepiteliais com uma variável quantidade de macrófagos e neutrófilos. Na lâmina própria e submucosa observa-se infiltração moderada por linfócitos, plasmócitos e uma variável quantidade de macrófagos e neutrófilos. O infiltrado inflamatório pode formar uma banda liquenóide na transição mucosa/submucosa. Na submucosa pode haver infiltrado inflamatório na periferia da musculatura esquelética.</p>	
3	<p>Inflamação Grave: observam-se, frequentemente, extensas regiões de degenerescência do epitélio, aumento do espaço intercelular, ulceração, exsudação superficial com grande quantidade de macrófagos, neutrófilos e linfócitos. A lâmina própria e a submucosa apresentam um infiltrado denso e variável de linfócitos, plasmócitos, macrófagos e neutrófilos. Em algumas áreas, a lâmina própria pode ser substituída por tecido de granulação e detritos fibrinonecróticos.</p>	

1.5. Diagnóstico

1.5.1. Anamnese

Para se estabelecer o diagnóstico do CGEFF é fundamental realizar uma anamnese detalhada (Lyon, 2005; Johnston, 2012; Santos *et al.*, 2016). A anamnese deve incluir não só a história recente do paciente, como também a história pregressa (Johnston, 2012). Deve incluir questões sobre o tipo de alimentação do animal, protocolos imunoproliféricos, doenças sistêmicas concomitantes, idade de manifestação dos primeiros sinais clínicos e associação dos mesmos a mudanças na rotina ou ambiente do animal (Lyon, 2005; Johnston, 2012).

1.5.2. Exame Físico

O exame físico da cavidade oral deve ser realizado com o animal sedado ou anestesiado para que possa ser efetuado de forma completa, adequada e minuciosa (Niza *et al.*, 2004; Crawford, 2013; Santos *et al.*, 2016).

Durante o exame físico, deve-se avaliar a cabeça e a cavidade oral por visualização e palpação (Johnston, 2012). São avaliados parâmetros como a presença de placa bacteriana ou cálculo dentário e de gengivite (Crawford, 2013).

Os animais afetados por esta doença, geralmente, apresentam inflamação da mucosa oral que é desproporcionalmente grave quando comparado com os problemas dentários e a acumulação de cálculo dentário (Healey *et al.*, 2007). As lesões concentram-se na região caudal da boca, envolvendo, muitas vezes, a região do arco glossopalatino, podendo estender-se rostralmente ao longo da mucosa gengival, atingindo as junções mucogengivais (Lyon, 2005; Healey *et al.*, 2007; Lommer, 2013; Perry & Tutt, 2015). Estas lesões podem estender-se até à faringe, palato mole e, embora menos frequente, à língua e ao palato duro (Healey *et al.*, 2007).

As lesões inflamatórias crônicas características desta doença e que afetam a gengiva e a restante mucosa oral, normalmente, iniciam-se como gengivite e podem progredir para outras regiões da cavidade oral, podendo atingir a região do arco glossopalatino (Hofmann-Appollo *et al.*, 2010). As lesões orais são tipicamente bilaterais e simétricas, friáveis, ulceradas, ou com aspeto proliferativo e podem sangrar facilmente

(Rolim *et al.*, 2014). Concomitantemente à estomatite, podem surgir lesões de reabsorção dentária e doença periodontal (Lommer & Verstraete, 2003; Hofmann-Appollo *et al.*, 2010).

Sempre que há inflamação da gengiva, há também, perda da sua integridade, possibilitando que as bactérias e as suas respectivas toxinas (hialuronidases e enzimas lisossomais) alcancem as estruturas periodontais mais profundas (Geraldo Junior, 2010).

Tabela 3: Classificação do Complexo Gengivite-Estomatite-Faringite Felino de acordo com a localização, intensidade da inflamação e área afetada pela lesão (adaptado de Hennet *et al.*, 2011 e Santos *et al.*, 2016)

Intensidade da Estomatite Caudal	
O grau da intensidade das lesões inflamatórias é atribuído a cada um dos lados, direito e esquerdo, separadamente.	
Grau	Descrição
0	Ausência de lesão
1	Inflamação ligeira, não ulcerativa, não proliferativa, sem hemorragia espontânea, sem hemorragia induzida por pressão suave
2	Inflamação ligeira, não ulcerativa, ou ligeiramente proliferativa, sem hemorragia espontânea, sem hemorragia induzida por pressão suave
3	Inflamação moderada, ulcerativa ou úlcero-proliferativa, sem hemorragia espontânea, com hemorragia induzida por pressão suave
4	Inflamação grave, ulcerativa ou úlcero-proliferativa, com hemorragia espontânea
Intensidade da Estomatite Alveolar/Bucal	
Grau	Descrição
0	Ausência de lesão
1	Inflamação ligeira, não ulcerativa, não proliferativa, sem hemorragia espontânea, sem hemorragia induzida por pressão suave
2	Inflamação ligeira, não ulcerativa, ou ligeiramente proliferativa, sem hemorragia espontânea, sem hemorragia induzida por pressão suave
3	Inflamação moderada, ulcerativa ou úlcero-proliferativa, sem hemorragia espontânea, com hemorragia induzida por pressão suave
4	Inflamação grave, ulcerativa ou úlcero-proliferativa, com hemorragia espontânea
Área Afetada pela Estomatite Caudal	
O grau da intensidade das lesões inflamatórias é atribuído a cada um dos lados, direito e esquerdo, separadamente.	
Grau	Descrição
0	Ausência de lesão
1	Área total de 0 a 0,5 cm ²
2	Área total de 0,5 a 1 cm ²
3	Área total de 1 a 2 cm ²
4	Área total de 2 a 3 cm ²
5	Área total de 3 a 4 cm ²

1.5.3. Exames complementares

A abordagem diagnóstica deve incluir exames complementares para diagnóstico de doenças sistêmicas concomitantemente (Niza *et al.*, 2004; Lyon, 2005).

1.5.3.1. Hematologia e Proteinograma

A realização de hemograma e análises bioquímicas séricas está indicada para determinar a presença de afeções sistêmicas subjacentes (Niza *et al.*, 2004; Niemiec, 2008; Johnston, 2012). Contudo, estes exames não são úteis no diagnóstico da doença, visto que apenas fornecem resultados compatíveis com uma inflamação crónica (Santos *et al.*, 2016). Geralmente, a hematologia indica leucocitose e a contagem de células brancas mostra linfopenia absoluta e neutrofilia com um ligeiro desvio à esquerda (Dolieslager, 2012).

Os exames laboratoriais de rotina devem incluir a realização de proteinograma, uma vez que muitos dos animais afetados apresentam elevação das proteínas totais por hipergamaglobulinemia e gamopatia policlonal, o que sugere um quadro de inflamação crónica (Niza *et al.*, 2004; Holmstrom, 2013; Santos *et al.*, 2016).

1.5.3.2. Serologia e Testes moleculares

Devem ser realizados testes sorológicos, como o teste de ELISA, ou testes moleculares (PCR) para determinar a presença dos vírus anteriormente descritos como frequentemente envolvidos na etiologia desta doença (Niza *et al.*, 2004; Lyon, 2005).

A pesquisa de calicivírus é fundamental para a obtenção do diagnóstico definitivo e é realizada através da colheita de uma amostra da orofaringe com o auxílio de uma zaragatoa. Se o teste for negativo deve-se proceder à pesquisa de FIV e FELV, principalmente em animais considerados de risco, como gatos não castrados, que se envolvam em lutas, ou animais de exterior (Hofmann-Appollo *et al.*, 2010; Santos *et al.*, 2016).

1.5.3.3. Bacteriologia

Sendo a cavidade oral geralmente um local com elevados números e variedade de bactérias, a bacteriologia torna-se pouco útil (Santos *et al.* 2016).

1.5.3.4. Histologia

Geralmente, a realização de biopsia não é recomendada, exceto quando há suspeita de outras causas de lesões orais (Hale, 2010; Santos *et al.* 2016). Perante um conjunto de lesões de gengivite, periodontite, palatite e/ou faucite, com apresentação generalizada na cavidade oral, a biopsia não fornece nenhuma informação útil (Hale, 2010). O resultado obtido – de inflamação crónica com vários focos de ulceração e proliferação – não fornece informação significativa relativamente à etiologia, patogenia ou abordagem terapêutica mais indicada para lá da realização do exame visual da cavidade oral (Santos *et al.* 2016).

A biopsia pode ser benéfica na determinação de um diagnóstico diferencial, tais como, neoplasias, granulomas eosinofílicos, granulomas de corpo estranho, doenças autoimunes ou processos infecciosos (Hale, 2010; Santos *et al.* 2016). Encontra-se, também, indicada em casos de CGEFF crónicos ou recidivante, garantindo, desta forma, que não estamos perante a presença de uma neoplasia oral (Hale, 2010).

1.5.3.5. Imagiologia

Muitas vezes, o diagnóstico das doenças da cavidade oral dos gatos é efetuado apenas através da inspeção visual e instrumental, com o auxílio das imagens radiográficas (Alfeld, 2008). O exame radiográfico intraoral é importante para avaliar a integridade do dente, a extensão da doença periodontal, e para identificar lesões de reabsorção dentária, que, normalmente, surgem concomitantemente com CGEFF (Lyon, 2005; Steuernagel, 2007). A realização deste exame torna-se essencial após o procedimento de extração dentária, na medida em que se verifica que os dentes foram extraídos na totalidade, principalmente as suas raízes, não sendo, todavia, útil para se obter o diagnóstico definitivo (Santos *et al.*, 2016).

1.6. Tratamento

Atualmente, pode-se afirmar que não existe nenhum protocolo terapêutico totalmente eficaz, o que faz com que se recorra a várias abordagens, tais como a terapêutica cirúrgica, médica ou a combinação de ambas (Bellows, 2010; Santos *et al.*, 2016). Ainda assim, a resposta ao tratamento varia de acordo com o paciente e, na maioria dos casos, o tratamento, ou conjunto de tratamentos, revela-se incompleto e apenas temporário. Sabe-se que estes tratamentos têm efeito aproximadamente seis meses a um ano até ao aparecimento de sinais clínicos novamente (Niza *et al.*, 2004; Hofmann-Appollo *et al.*, 2010; Matilde *et al.*, 2013).

1.6.1. Tratamento Periodontal

A primeira abordagem terapêutica ao paciente com CGEFF é o tratamento periodontal, que consiste na higienização profissional da cavidade oral com o uso de uma sonda sónica ou ultra-sónica, através de curetagem supra e subgengival (e por fim o polimento), com o objetivo de eliminar o cálculo e a placa bacteriana, reduzindo, dessa forma o estímulo da inflamação (Steuernagel, 2007). Todos os dentes afetados com doença periodontal, com retração gengival, com mobilidade, com bolsa periodontal ou com exposição da furca devem ser extraídos ou, se possível, tratados cirurgicamente (Steuernagel, 2007; Hofmann-Appollo *et al.*, 2010; Abreu, 2012). Quando os pacientes são submetidos a este procedimento, deve ser administrado tratamento antibiótico, uma vez que controlam a inflamação inicial, reduzem o número de bactérias existentes na cavidade oral e permitem uma cicatrização mais rápida (Steuernagel, 2007).

Este procedimento de profilaxia dentária profissional pode ser necessário três a quatro vezes por ano, não esquecendo que a combinação com os cuidados domiciliários é fundamental (Martijn, 2008).

1.6.2. Tratamento Médico

Normalmente, a abordagem médica não garante a cura a longo prazo, porém é um meio para manter o paciente confortável (Crawford, 2013). Esta abordagem abrange um ou a combinação de vários fármacos, pertencentes a vários grupos farmacológicos, tais como antibióticos, anti-inflamatórios, imunossupressores e imunomoduladores (Hofmann-Appollo, 2010).

O manejo da dor constitui uma parte fundamental do tratamento, independentemente das combinações de fármacos que se utilize (Crawford, 2013). Para controlar a dor, os fármacos mais utilizados são a buprenorfina, o fentanil e o tramadol, que pertencem ao grupo de analgésicos opióides. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) também podem auxiliar no controlo da dor e da inflamação, carecendo, contudo, de um especial cuidado na administração a longo prazo devido à elevada sensibilidade dos gatos aos AINEs, (Johnston, 2012; Crawford, 2013).

Os antibióticos auxiliam no controlo de bactérias existentes na cavidade oral e podem ser administrados por via sistémica ou através da aplicação tópica, como lavagens orais (Crawford, 2013). Estes podem ser administrados em simultâneo com o tratamento periodontal ou quando as outras opções de tratamento já não são eficazes e quando há resistência do proprietário em aprovar o tratamento de extração dentária múltipla (Lyon, 2005; Martijn, 2008; Hofmann-Appollo *et al.*, 2010). De acordo com Niza (2004) e Lyon (2005), os antibióticos mais eficazes são a clindamicina, a associação de metronidazol com espiramicina, amoxicilina com ácido clavulânico, a doxiciclina e a enrofloxacin.

Os corticosteroides são muito utilizados no tratamento do CGEFF, contudo a sua eficácia ainda não foi criticamente avaliada e o seu uso não é consensual (Harley, 2003; Niza *et al.*, 2004). Por um lado, alguns vírus podem estar envolvidos na etiologia do processo, pelo que a administração pode favorecer a progressão da infeção. Por outro lado, há uma forte componente imunomediada no CGEFF e a administração destes fármacos diminui a manifestação da resposta do hospedeiro perante o estímulo antigénico (Niza *et al.*, 2004). Muitas vezes são acompanhados de efeitos secundários, tais como alterações de comportamento, poliúria e polidipsia, podendo ainda potenciar o desenvolvimento de *diabetes mellitus* (Lommer, 2013). Assim, a utilização de corticosteroides deve ser bem ponderada e não devem ser considerados medicamentos de primeira linha, devido ao facto da sua eficácia terapêutica ir diminuindo ao longo do tempo, em tratamentos recorrentes (Niza *et al.*, 2004).

Uma vez que os gatos com CGEFF apresentam uma resposta imunológica ativa, os imunossupressores podem desempenhar um papel útil no tratamento (Crawford, 2013). Estes têm a função de modular ou suprimir a função imunitária e estão aconselhados em gatos cuja infeção oral persiste, mesmo após outros tratamentos (Crawford, 2013).

Podem, também, ser utilizados como coadjuvantes a outros tratamentos (Hofmann-Appollo et al, 2010)

A ciclosporina é um fármaco com efeito imunossupressor muito utilizado em gatos que foram submetidos a transplante renal. Este atua sobre os linfócitos T imunocompetentes, maioritariamente nos linfócitos T helper, exercendo nos mesmos uma ação reversível e influenciando a produção de determinadas citocinas, como IL-2, assumindo-se, assim, como fator crescimento de linfócitos. Contudo, não exerce qualquer intervenção sobre a eritropoiese, nem atua sobre as células fagocitárias (Niza *et al.*, 2004). Foram sugeridas algumas opções de utilização para este fármaco, contudo a monitorização dos níveis sanguíneos para controlar a toxicidade é considerada essencial devido à sua absorção errática. De um modo geral, atualmente as informações disponíveis não são suficientes para apoiar uma recomendação da utilização deste fármaco no CGEFF (Johnston, 2012). A administração de ciclosporina, bem como a dos restantes imunossupressores, potencia o risco de desenvolvimento de infeção ou neoplasia. Em humanos e gatos, submetidos a tratamento prolongado, foram diagnosticados casos de linfoma (Gregory, 2000).

Os interferões (IFN) são considerados citocinas com uma importante função na regulação das reações inflamatórias e imunomediadas, encontrando-se identificados vários tipos de moléculas com estruturas e recetores específicos (Niza *et al.*, 2004). Durante os processos virais, os IFN são provisoriamente segregados por quase todos os tipos de células, adotando, assim, uma função de defesa antiviral inespecífica (Niza *et al.*, 2004). A utilização terapêutica dos IFN tem sido defendida por vários investigadores, sendo que, no caso do CGEFF, se encontram descritos dois tipos de IFN: o Interferão Alfa-2A Recombinante Humano (rHuIFN-2 α) e o Interferão Ómega Recombinante Felino (rFeIFN- Ω) (Niza *et al.*, 2004).

O rHuIFN-2 α apresenta efeito antiviral e imunomodulador satisfatório com administração oral diária em doses baixas, tendo sido utilizado com sucesso no tratamento de infeções víricas por FIV, FELV, CVF, HVF-1 e PIF (Godfrey, 2000; Niza *et al.*, 2004; Hofmann-Appollo et al, 2010). Este IFN foi em tempos amplamente utilizado no tratamento do CGEFF, tanto pela sua ação antiviral como também pelo seu potencial imunomodelador. Contudo, recentemente, foi substituído pelo rFeIFN- Ω (Niza *et al.*, 2004). Este é um interferão utilizado no tratamento de diversas doenças, nomeadamente

em infecções causadas por CVF e parvovirus canino, tendo a sua eficácia sido demonstrada no tratamento do FIV, PIF, CGEFF e esgana (Müller, 2002). Acredita-se que a administração por via oral deste interferão inicia a cascata de citocinas quando entra em contacto com as células que constituem a mucosa oral, o que promove, a longo prazo, um efeito imunomodulador (Johnston, 2013a).

Hennet *et al* (2011) realizou um estudo onde pretendia testar o efeito do rFeIFN- Ω administrado por via oral em casos refratários de gatos com CGEFF. O estudo incluiu 16 animais, 13 dos quais eram positivos para CVF aquando do início do estudo. Ao 30º e 65º dia, todos os animais eram negativos para CVF, o que demonstra uma diminuição da excreção do CVF. No final do tratamento, apenas 3 desses gatos tinham, ainda, lesões orais. Assim, foi possível observar melhoria óbvia da sintomatologia e, ao mesmo tempo, concordante com a diminuição da excreção do CVF. Desta forma, é provável que as melhorias observadas se devam aos efeitos imunomodulares e antivirais deste interferão (Hennet *et al*, 2011; Gil *et al*, 2013). Este estudo realizado por Hennet *et al* (2011), sugere que, em casos de gatos com CGEFF refratários, cujo tratamento cirúrgico de extração dentária múltipla não produziu efeito, a aplicação tópica na mucosa oral é considerada uma alternativa válida ao uso de anti-inflamatórios esteroides.

Os efeitos secundários do uso do interferão ainda não são totalmente conhecidos. Contudo, sendo este um tratamento dispendioso e recente, é imprescindível mais tempo para estimar a sua eficácia (Chennells *et al*, 2012).

O tratamento com laser também tem sido utilizado com o objetivo de reduzir a reação inflamatória presente e dar origem a tecido fibroso. (Lyon, 2005; Dolieslager, 2012). Até à data, nenhum estudo demonstrou eficácia do tratamento por si só, contudo um único estudo demonstrou que um gato com CGEFF apresentou melhoria total da sintomatologia clínica após o tratamento com laser em combinação com outros métodos de tratamento, como a extração dentária completa (Lewis *et al.*, 2007; Dolieslager, 2012).

1.6.3. Tratamento Cirúrgico

Atualmente, o tratamento com maior evidência médica é a extração dentária múltipla dos pré-molares e molares ou a extração dentária radical nos animais não

responsivos à primeira (Santos *et al.*, 2016). Esta é uma abordagem recomendada em casos de CGEFF refratários, cuja terapêutica medicamentosa não surte efeito ou quando as peças dentárias estão danificadas impedindo, conseqüentemente, o manejo da doença bem como a diminuição da carga bacteriana na cavidade oral (Baird, 2005; Lyon, 2005; Souza, 2008; Hofmann-Appollo et al, 2010; Hennet et al, 2011; Abreu, 2012).

Como já foi referido anteriormente, a abordagem cirúrgica inicial assenta na extração dos dentes pré-molares e molares, com extração de todos os dentes em caso de recidiva (Hennet, 1997; Hofmann-Appollo, 2008). A extração dentária múltipla requer uma abordagem completa, com a remoção da totalidade do dente, garantindo que não permanecem raízes retidas, as quais podem ser causa da persistência dos sinais clínicos. A extração de todos os dentes deverá ser confirmada com a realização de radiografia intraoral (Doliesleger, 2012).

Lommer (2013) realizou um estudo onde demonstrou que 60%-80% dos gatos com CGEFF melhoraram notoriamente após a extração dentária dos dentes pré-molares e molares.

De acordo com outro estudo realizado por Hennet (1997), durante dois anos, em que submeteu 30 gatos com CGEFF à extração dos dentes pré-molares e molares ou à extração total dos dentes, foi obtida melhoria considerável ou cura de 24 gatos (80%) 11 a 24 meses após o tratamento (Hennet, 1997; Gorrel, 2008; Hofmann-Appollo et al, 2010). Conclui que cerca de 60% dos animais tiveram completa remissão da doença clínica e 20% tiveram remissão parcial, não requerendo tratamento. Dos 20% restantes, 13% ainda precisaram de tratamento medicamentoso e 7% dos gatos não responderam à cirurgia ou à administração de qualquer medicamento (Lyon, 1997; Lyon, 2005). É importante referir que as lesões existentes na cavidade oral aquando do tratamento cirúrgico podem demorar meses a regredir (Hennet, 1997; Hofmann-Appollo, 2008; Hofmann-Appollo et al, 2010).

Depois da extração dentária, os cuidados a ter passam pela administração de antibióticos, anti-inflamatórios, analgésicos e a alimentação oferecida deve auxiliar na cicatrização dos tecidos (i.e., alimentação húmida) (Niza et al., 2004; Steuernagel, 2007; Hofmann-Appollo, 2008). Atualmente, este é considerado o tratamento de eleição uma vez que os animais sem dentes conseguem usufruir de uma vida normal, com boa

qualidade de vida (Hennet, 2012; Niemiec, 2012; Lommer, 2013). Apesar de ser considerado tratamento de eleição, infelizmente, as recidivas ainda são frequentes (Dolieslager *et al.*, 2011; Leal *et al.*, 2013).

1.6.4. Novas abordagens terapêuticas

1.6.4.1. Células Estaminais

Atualmente, as células estaminais são consideradas promissoras no que diz respeito ao tratamento de doenças autoimunes e processos inflamatórios, uma vez que apresentam propriedades imunomoduladoras (Arzi *et al* 2015). Um estudo realizado recentemente, onde foram incluídos nove gatos com CGEFF sujeitos a duas injeções intravenosas de células estaminais autólogas com um mês de intervalo entre as administrações, cinco dos nove gatos responderam ao tratamento com remissão completa dos sinais clínicos ou com melhora clínica significativa. Por outro lado, dois dos animais não responderam ao tratamento. Foram realizadas biopsias da cavidade oral antes de receberem o tratamento e passados seis meses da primeira administração. Foi, ainda, possível verificar que não houve recidiva após a remissão completa dos sinais clínicos (acompanhamento dos animais de 6 a 24 meses) (Arzi *et al* 2015).

Uma das grandes desvantagens deste tratamento é o preço elevado.

1.6.4.2. Implantes de Ouro

Esta técnica terapêutica minimamente invasiva consiste na inserção de fragmentos de ouro de vinte e quatro quilates em pontos específicos com o objetivo de tratar doenças inflamatórias e/ou degenerativas (Jaeger *et. al.*, 2012)

O ouro é utilizado para fins medicinais há mais de 3000 anos (Danscher, 2002; Larsen 2007; Zainali, 2011). Durante os últimos 50 anos tornou-se claro que o ouro é uma boa ferramenta para o tratamento de doenças autoimunes, tal como artrite reumatoide (Zainali *et al.*, 2010). Sabe-se que as partículas de ouro influenciam tanto o número como a função dos macrófagos (Persillin and Ziff 1966).

Na década de 60, Persillin e Ziff (1966) demonstraram que as partículas de ouro tinham a capacidade inibir as enzimas lisossomais das células fagocitárias no tecido sinovial inflamado.

É um metal que não é reativo com o organismo não sendo rejeitado pelo mesmo e quando aplicado localmente não produz efeitos adversos (Jaeger *et. al.*, 2006). Na sua forma pura de vinte e quatro quilates é muito estável, sendo considerado um excelente condutor elétrico (Martin, 2011).

O primeiro uso do ouro para fins medicinais remonta a 2500 aC, onde médicos chineses começaram a utilizar agulhas de ouro para estimular determinados pontos de acupuntura, inserindo pequenos filamentos de ouro em pontos de acupuntura para tratar doenças articulares degenerativas e epilepsia (Fricker, 1996; Martin & Ribot, 2009). A história moderna da colocação de implantes de ouro em pontos de acupuntura começou com o Dr. Grady Young, que em 1970, nos Estados Unidos, utilizou implantes de ouro para tratar cães com epilepsia e com doenças ortopédicas crônicas dolorosas (Durkes, 1992).

Em 1975, outro veterinário, o Dr. Terry Durkes, começou a utilizar implantes de ouro para tratar doenças degenerativas do sistema músculo-esquelético, como por exemplo, artroses, displasia de anca e espondilose (Hielm-Bjorkman *et al.*, 2001; Martin, 2011). É a partir deste momento que esta técnica é, também, introduzida na Europa (Martin & Ribot, 2009). Foi, também, nesta altura que começaram a surgir as primeiras publicações científicas e estudos experimentais com grupos controlo que permitiram demonstrar a eficácia e durabilidade do efeito dos implantes de ouro no tratamento da dor em cães (Jaeger *et. al.*, 2006; Martin & Ribot, 2009).

Um pouco mais tarde, os ensaios clínicos sobre o efeito dos implantes de ouro no tratamento de osteoartrite no joelho, cotovelo e coluna vertebral foram, também, realizados em humanos e, recentemente, os médicos responsáveis por estes ensaios clínicos têm apresentado os seus resultados em conferências internacionais (Martin & Ribot, 2009; Martin, 2011). Hoje em dia, os implantes de ouro são conhecidos na Europa como Terapêutica com Ouro Local ou Auroterapia para os diferenciar de protocolos que eram realizados há algumas décadas, em pacientes humanos, no qual se realizava uma injeção intravenosa de sais de ouro (Ben-Yakir, 2015).

Jaeger *et al.* (2006) realizou um estudo onde incluiu 78 cães com displasia de anca. Estes cães foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, 36 no grupo que recebeu o tratamento com implantes de ouro e 42 no grupo de placebo. Ambos os grupos foram tratados igualmente no que diz respeito à anestesia, tricotomia e penetração da pele com o mesmo tipo de agulha.

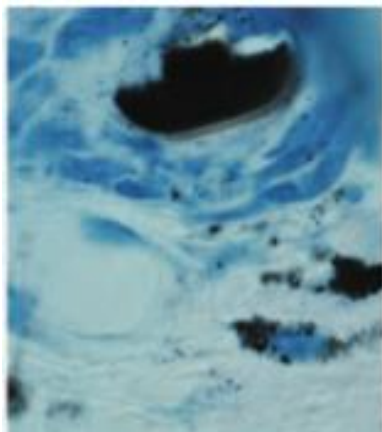
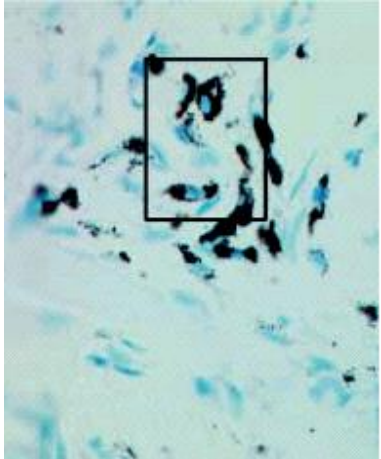
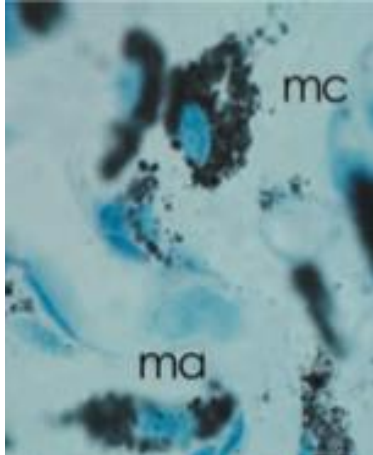
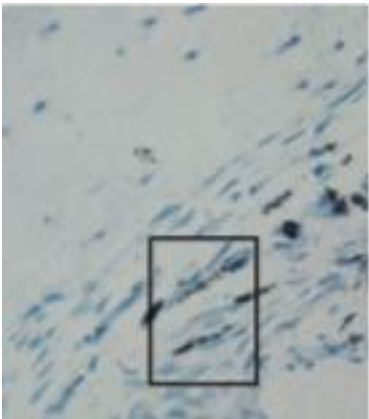
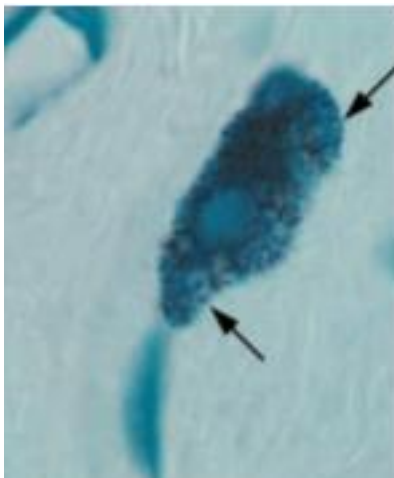

No grupo que foi submetido tratamento, foram colocados pequenos fragmentos de ouro com vinte e quatro quilates com o auxílio de agulhas em cinco pontos de acupuntura diferentes, enquanto que no grupo placebo apenas se introduziu as agulhas em locais que não correspondiam a pontos de acupuntura de modo a evitar qualquer efeito possível.

Após 14 dias, três meses e seis meses, os proprietários avaliaram o efeito geral dos tratamentos respondendo a um questionário, e o mesmo veterinário examinou cada cão e avaliou seu grau de claudicação. Foi um tratamento cego tanto para os proprietários quanto para o veterinário. Assim, foi possível concluir que houve melhorias significativamente maiores na mobilidade e maiores reduções nos sinais de dor nos cães tratados com os implantes de ouro comparativamente ao grupo placebo (Jaeger *et al.*, 2006)

1.6.4.2.1. Mecanismo de Atuação do Ouro no Organismo

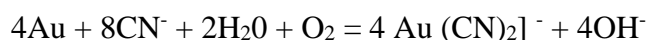
Os implantes de ouro provocam uma reação do sistema imunitário que consiste na libertação de íons de ouro que são incorporados nos macrófagos, mastócitos e nos fibroblastos (Danscher, 2002) (Tabela 4). Como já foi referido anteriormente, o ouro inibe as enzimas lisossomais das células fagocitárias no tecido sinovial inflamado (Persillin e Ziff 1966).

Tabela 4 Descrição microscópica do mecanismo de ação do ouro (adaptado de Danscher, 2002)

 <p>Na parte superior da imagem, vê-se o implante de ouro e na parte inferior da imagem estão dois macrófagos; a aparência empoeirada do tecido perto do implante representa clusters de ouro localizados fora das células.</p>	 <p>Nesta imagem estão presentes macrófagos, mastócitos e fibroblastos. O implante de ouro estava localizado a poucos milímetros.</p>	 <p>Imagem corresponde a uma ampliação da imagem anterior. mc= mastócitos; ma= macrófagos</p>
 <p>Macrófagos e fibroblastos carregados de ouro</p>	 <p>Ampliação da imagem anterior, onde se pode ver um mastócito com partículas de ouro no seu interior</p>	 <p>Presença de fibroblastos em à volta do implante de ouro 6 semanas após a sua colocação</p>

Embora o conhecimento do efeito dos íons de ouro na resposta imune celular ainda se encontre pouco documentado, reconhece-se que estes têm a capacidade de inibir a ação dos macrófagos e leucócitos polimorfonucleares (Fleming et al., 1996; Danscher 2002). Estes têm a capacidade de inibir o processamento do antígeno e suprimem a atividade de ligação de NF-κB e a ativação de B-quinase de I-κ, o que, por sua vez, dá origem a uma produção reduzida e controlada de citocinas pró-inflamatórias (Yang et al., 1995; Yoshida et al., 1999, Danscher, 2002; Zainali *et al.*, 2010).

A absorção dos íons dá-se por dissolução extracelular de íons metálicos a partir de superfícies metálicas (Danscher, 2002; Larsen, 2007). Este processo tem início logo após a colocação do implante de ouro, uma vez que os macrófagos reagem, e ligam-se ao “corpo estranho”, dando origem, desta forma, a um biofilme fino ao redor do implante. Este biofilme atrai, principalmente, os monócitos e os macrófagos presentes (Danscher, 2002). Estas células inflamatórias libertam cianeto na membrana de dissolução e na região adjacente e conseguem regular os valores de pH ao seu redor (Danscher, 2002). O seguinte processo químico ocorre:



Assim, estamos perante uma supressão da inflamação local, redução local da dor bem como imunossupressão local (Ben-Yakir, 2015).

1.6.4.2.2. Toxicidade: administração sistémica vs. aplicação local

Os efeitos secundários da administração prolongada de sais de ouro por via parenteral e por via oral estão bem documentados (Tabela 5) (Jaeger *et. al.*, 2006; Zainali, 2011).

Tabela 5: Lista de reações adversas da administração de ouro, adaptado de Zainali, 2011.

Reações Adversas Observadas	Via Parenteral	Via Oral
Dermatológico		
Dermatite	39%	26%
Alopecia	<1%	<1%
Prurido	21%	17%
Crisíase	<1%	NR
Hematológico		
Trombocitopenia	<3%	1%
Granulocitopénia	2%	1%
Anemia	3%	3%
Anemia Aplásica	<1%	NR
Renal		
Proteinúria	5-10%	2%
Síndrome Nefrótico	<2%	<1%
Pulmonar		
Fibrose difusa	<1%	<1%
Bronquiolite	<1%	<1%
Gastrointestinal		
Diarreia	13%	<50%
Enterocolite	<1%	<1%
Icterícia	<1%	<1%
Testes hepáticos elevados	2%	2%
Cardiovascular		
Síncope	<1%	NR
Oftalmológico		
Crisíase corneal	<1%	NR
Conjuntivite	<1%	10%
Úlcera da Córnea	<1%	NR

NR = Não reportado

Como se pode observar, a administração sistêmica de sais de ouro causa lesões renais, dermatológicas, diarreia hemorrágica e lesões hepáticas (Zainali, 2011)

Relativamente à terapêutica com implantes de ouro localmente, tem o mesmo efeito terapêutico ao nível celular que a administração sistêmica, não estando documentados efeitos adversos de toxicidade sistêmica (Zainali, 2011).

1.7. Maneio Dietético e Ambiental

Alguns autores defendem que o maneio dietético é uma componente importante a inserir no protocolo terapêutico utilizado. A administração de dietas hipoalergénicas, caseiras ou comerciais podem ser uma mais-valia para a melhoria do paciente (Theyse *et al.*, 2003).

Outra componente que é supracitada na alimentação é o enriquecimento da dieta com recurso a antioxidantes, como as vitaminas A, C e E, e minerais, como o zinco, pelo seu potencial imunoestimulante sobre a integridade da mucosa oral (Wiggs & Lobprise, 1997; Niza *et al.*, 2004).

Os bebedouros e os comedouros também são algo que se deve ter em conta. Os recipientes de inox ou de vidro são de mais fácil limpeza e não se deterioram com tanta facilidade como os de plástico. Os de plásticos, por sua vez, deterioram-se muito facilmente o que potencia a acumulação de bactérias (Dolieslager, 2012).

1.8. Prognóstico

O prognóstico do CGEFF varia de reservado a desfavorável devido à ausência de uma opção terapêutica suficientemente eficaz e à elevada probabilidade de ocorrência de recidivas (Niza *et al.*, 2004, Hofmann-Appolo *et al.*, 2010; Leal *et al.*, 2013). Adicionalmente, os proprietários continuam pouco recetivos às extrações dentárias múltiplas como abordagem terapêutica. Alguns preferem mesmo optar pela eutanásia, quando as recidivas se tornam recorrentes (Steuernagel, 2007)

1.9. Profilaxia

Sendo o CGEFF uma doença multifatorial e com a etiologia não totalmente esclarecida, não existe profilaxia totalmente eficaz. Contudo, a prevenção é aconselhável, na medida em que a realização frequente da higiene oral dos gatos pode retardar ou evitar a formação e acumulação de placa bacteriana, o que se acredita que esteja na origem da progressão desta doença (Niza *et al.*, 2004; Hofmann-Appollo *et al.*, 2010; Corbee *et al.*, 2011).

O manejo dietético, nomeadamente dietas caseiras ou comerciais que minimizem a formação de placa bacteriana e, conseqüentemente, cálculos dentários, podem ser úteis na prevenção do CGEFF (Niza *et al.*, 2004).

IV. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é avaliar o efeito dos implantes de ouro sobre lesões presentes na cavidade oral de gatos submetidos previamente a terapêuticas de controlo das lesões inflamatórias e ulcerativas características do CGEFF, sem sucesso.

V. MATERIAL E MÉTODOS

1. População de estudo

O estudo realizou-se no Hospital escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona, entre Maio de 2017 e Dezembro 2017.

A amostra foi constituída por um total três animais (2 machos e 1 fêmea) que foram acompanhados no Serviço de Medicina Dentária do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona, que apresentavam diagnóstico de CGEFF e que já tinham sido submetidos a tratamento cirúrgico (extração dentária múltipla), sem melhoria da sintomatologia associada ao CGEFF. Desta forma, foram incluídos nestes estudo apenas animais refractários a terapêuticas convencionalmente instituídas. Entende-se por refractários, os animais que foram submetidos a tratamento e que apresentaram recidiva a partir dos 6 meses após tratamento.

2. Protocolo clínico

Inicialmente, os animais foram submetidos a uma consulta de estomatologia para se proceder à avaliação do paciente. Durante a consulta foi efetuada uma anamnese detalhada e exame da cavidade oral. Foram submetidos a avaliação laboratorial, nomeadamente análises sanguíneas (hemograma, bioquímicas séricas e proteinograma) e despiste de agentes infecciosos (FIV, FELV e Calicivírus).

Um dos requisitos para se poder avançar com o procedimento médico é que o animal não podia estar sob o efeito de anti-inflamatórios esteroides, imunossupressores podendo, porém, ser feito o manejo da dor através de analgesia. Preenchendo esse requisito, os animais foram submetidos a anestesia e analgesia, adequado a cada paciente, e foram, então, aplicados os implantes de ouro na cavidade oral de cada animal de acordo

com as lesões existentes. Os implantes são produzidos à medida, a partir de uma corrente de ouro de vinte e quatro quilates de origem comercial, que é depois cortada em fragmentos (implantes), que são aplicados com auxílio de uma agulha hipodérmica e um spinocan 18gauges.

2.1. Metodologia da colocação dos implantes de ouro

2.2.1. A corrente de ouro de vinte e quatro quilates de origem comercial é cortada, dando origem aos implantes (Figura 1)

2.2.2. Aquando da colocação do implante, este é introduzido na agulha e spinocan (Figura 2)

2.2.3. Selecionar o local de implantação

2.2.4. Aplicar o implante tão próximo da área lesionada quanto possível, introduzindo-o com o auxílio da agulha e do spinocan de 18 gauges

A aplicação dos implantes foi documentada com a realização de radiografia oral. Posteriormente, cada animal foi medicado com antibiótico e analgésico com duração adaptada às necessidades de cada paciente.

O acompanhamento dos animais foi realizado por via telefónica e presencial. O acompanhamento presencial seria mensal, contudo, por questões de logística por parte dos proprietários, o acompanhamento dos animais foi realizado de acordo com a disponibilidade dos mesmos.

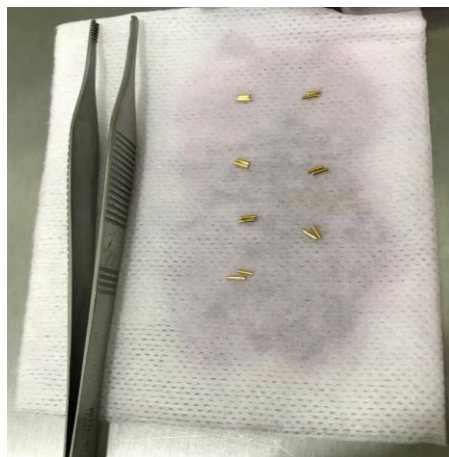


Figura 1 - Implantes de Ouro



Figura 2 - Implantes de Ouro e Spinocan de 18 gauges

VI. CASOS CLÍNICOS

Neste capítulo serão descritos os três casos clínicos que foram recebidos e acompanhados no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia.

1. Caso clínico nº 1 – Ricki

a) Identificação do animal

Espécie: *Felis catus*

Raça: Europeu comum

Sexo: Macho (castrado)

Idade: 3 anos

Peso: 4,100 Kg

b) Motivo da consulta: anorexia, dificuldade na preensão dos alimentos e sialorreia

c) Anamnese:

Data de diagnóstico da doença: Dezembro de 2015

Exames realizados: o Rickie é positivo para FeLV e Calicivírus

Terapêuticas instituídas: extração dentária múltipla de molares e pré-molares a 02 de Dezembro de 2015; de momento não faz nenhum tipo de medicação oral.

Alimentação: ração húmida e por vezes seca

Profilaxia: não realiza qualquer tipo de profilaxia.

Outras informações: é um animal que vive num gatil. Para além do problema acima referido, a responsável refere que não apresenta mais problemas.

d) Exame físico:

O Ricki foi apresentado a consulta no dia 19 de Abril de 2017 e estava ativo e com condição corporal ligeiramente abaixo do seu normal. No exame da cavidade oral foi possível observar na região do arco glossopalatino inflamação ligeira ulcerativa, não proliferativa, sem hemorragia espontânea, mas com hemorragia induzida por pressão suave. Na região da mucosa gengival de ambos os lados apresentava inflamação moderada, ulcerativa, sem hemorragia espontânea, mas com hemorragia induzida por pressão suave.

e) Lista de problemas: condição corporal baixa, disfagia, sialorreia, anorexia.

f) Exames complementares:

No dia do procedimento, foi colhido sangue para se realizar análises sanguíneas pré-cirúrgicas (hemograma e bioquímicas), as quais apresentaram resultados normais para a espécie e idade.

g) Tratamento:

No dia 04 de Maio de 2017, o Ricki foi submetido a anestesia, com protocolo adequado ao animal, para se proceder à colocação dos implantes de ouro. Com o animal sedado, foi realizado um novo exame da cavidade oral onde foi possível confirmar a existências das lesões acima descritas. Os implantes de ouro foram colocados nas zonas das lesões. Depois do procedimento, foi prescrita a seguinte medicação: analgésico (buprenorfina) e antibiótico (amoxiciclina e ácido clavulânico). Por opção da responsável e, uma vez que o Ricki vive num gatil, ele ficou internado durante duas noites.

h) Monitorização/Resultados:

O Ricki foi trazido para consulta de acompanhamento um mês após a colocação dos implantes.

Ao exame físico, o Ricki apresentava-se ativo, com pelo em bom estado e foi possível verificar um aumento da condição corporal ($P=4,300\text{Kg}$). Ao exame da cavidade oral, este permitiu que se abrisse a cavidade oral sem manifestar dor à abertura da mesma. À data do primeiro acompanhamento, foi possível observar uma diminuição significativa das lesões que este apresentava aquando da primeira consulta. A proprietária refere que o Ricki come bem e sem dificuldade, realiza a sua higiene sem problemas.

Tabela 6 Descrição das lesões da cavidade oral do Ricki antes e depois da colocação dos implantes de ouro

Cavidade oral antes da colocação dos implantes de ouro	
 <p>Inflamação ligeira ulcerativa, não proliferativa, sem hemorragia espontânea, mas com hemorragia induzida por pressão na região do arco glossopalatino.</p> <p>Na região mucosa gengival de ambos os lados é possível observar inflamação moderada, ulcerativa, sem hemorragia espontânea, mas com hemorragia induzida por pressão suave.</p>	
Cavidade oral um mês após a colocação dos implantes de ouro	
 <p>É possível observar uma diminuição significativa das lesões. Apenas se observa inflamação ligeira</p>	

2. Caso clínico nº 2 – Príncipe das Beiras

a) Identificação do animal

Especie: *Felis catus*

Raça: Europeu comum

Sexo: Macho (castrado)

Idade: 4 anos

Peso: 4Kg

b) Motivo da consulta: a proprietária refere que poucos dias antes da consulta, o animal salivava sangue após a refeição.

c) Anamnese:

Data de diagnóstico da doença: Fevereiro de 2016

Exames realizados: o Príncipe das Beiras tinha apenas despiste para FIV e FeLV, o qual é negativo.

Terapêuticas instituídas: extração dentária múltipla de molares e pré-molares em 29 de Fevereiro de 2016; de momento não faz nenhum tipo de medicação oral.

Alimentação: ração seca (Struvit management)

Profilaxia: não realiza qualquer tipo de profilaxia.

Outras informações: faz a sua higiene normalmente; fezes normais; proprietária refere que melhora, mas depois volta a piorar. Quando piora perde peso.

d) Exame físico:

O Príncipe das Beiras foi apresentado a consulta no dia 26 de Abril de 2017 e estava ligeiramente prostrado, com condição corporal baixa e com o pêlo baço e em mau estado. Devido a dificuldades de cooperação por parte do animal, o exame da cavidade oral foi feito com dificuldade. No exame da cavidade oral foi possível observar gengivite severa generalizada.

e) Lista de problemas: pêlo baço, prostração, perda de peso, desidratação, disfagia, dor à abertura da cavidade oral, gengivite severa generalizada.

f) Exames complementares:

No dia do procedimento, foi colhido sangue para se realizar análises sanguíneas (hemograma, bioquímicas e proteinograma) e uma zaragatoa da cavidade oral para despiste de Calicivirus por PCR. Todos os resultados estavam dentro dos parâmetros considerados normais tendo em conta a idade e a espécie.

g) Tratamento:

No dia 18 de Maio de 2017, o Príncipe das Beiras foi submetido a anestesia, com protocolo adequado ao animal, para se proceder à colocação dos implantes de ouro. Com o animal sedado, foi realizado um novo exame da cavidade oral onde foi possível confirmar a existência de inflamação grave, ulcerativa, com hemorragia espontânea em toda a cavidade oral (região da mucosa gengival e arco glossopalatino). Os implantes de ouro foram colocados nas zonas das lesões. Depois do procedimento, foi prescrita a seguinte medicação: analgésico (buprenorfina) e antibiótico (amoxiciclina e ácido clavulânico). Por opção da proprietária, o Príncipe das Beiras ficou internado durante duas noites.

h) Monitorização/Resultados:

O Príncipe das Beiras foi apresentado a consulta de acompanhamento dois meses após a colocação dos implantes de ouro. Ao exame físico, apresentava-se ativo, com o pelo em melhor estado e foi possível verificar um aumento da condição corporal ($P=4,400\text{Kg}$). Mais uma vez, o exame da cavidade oral foi realizado com alguma dificuldade. A proprietária relatou que o Príncipe das Beiras estava a comer muito bem, já não apresentava hemorragia ocasional da cavidade oral enquanto se alimentava e realiza a sua higiene sem problemas. À data do primeiro acompanhamento, e dentro das possibilidades de se realizar o exame da cavidade oral, foi possível observar uma diminuição significativa das lesões, até mesmo ausência das lesões, que este apresentava aquando da primeira consulta. Aquando do segundo acompanhamento, foi possível observar melhoria significativa da condição corporal ($P=4,500\text{Kg}$), do estado do pelo e das lesões que este apresentava na cavidade oral. Ao terceiro acompanhamento foi possível observar cicatrização completa das lesões (Tabela 7)

Tabela 7 Descrição das lesões da cavidade oral do Príncipe das Beiras antes e depois da colocação dos implantes de ouro

Cavidade oral antes da colocação dos implantes de ouro		
 <p>Four clinical photographs showing the oral cavity of a dog before the placement of gold implants. The images show severe inflammation, ulceration, and spontaneous hemorrhage in the gingival and glossopalatine regions. The dog's mouth is open, revealing the tongue and the affected areas.</p>		
<p>É possível observar a existência de inflamação grave, ulcerativa, com hemorragia espontânea em toda a cavidade oral (região da mucosa gengival e arco glossopalatino)</p>		
Cavidade oral sete meses após a colocação dos implantes de ouro		
 <p>Three clinical photographs showing the oral cavity of the same dog seven months after the placement of gold implants. The images show complete healing of the oral cavity, with no visible inflammation, ulceration, or hemorrhage. The dog's mouth is open, revealing the tongue and the healthy gingival and glossopalatine regions.</p>		
<p>É possível observar cicatrização completa</p>		

3. Caso clínico nº 3 – Preta

a) Identificação do animal

Espécie: *Felis catus*

Raça: Europeu comum

Sexo: Fêmea (esterilizada)

Idade: 8 anos

Peso: 3,600kg

b) **Motivo da consulta:** sialorreia abundante, anorexia e dificuldade na preensão dos alimentos.

c) Anamnese:

Data de diagnóstico da doença: Abril de 2016

Exames realizados: a Preta tinha apenas despiste para FIV, FeLV e PIF, o qual é negativo.

Terapêuticas instituídas: extração dentária múltipla de molares e pré-molares em Abril de 2016; de momento não faz nenhum tipo de medicação oral.

Alimentação: ração seca e húmida

Profilaxia: não realiza qualquer tipo de profilaxia.

Outras informações: a proprietária refere que é uma gata muito ativa e dominante. Come muito bem, mas apresenta disfagia já há algum tempo, apesar de mostrar apetite.

d) Exame físico:

A Preta foi apresentada a consulta no dia 17 de Maio de 2017. Apresentava condição corporal baixa, pelo baço e em mau estado. No exame da cavidade oral foi possível observar gengivite grave generalizada, estomatite caudal bem como faucite. Apresentava inflamação grave, ulcerativa com hemorragia espontânea.

e) Lista de problemas: pelo baço, baixa condição corporal, estomatite caudal, faucite, gengivite severa generalizada.

f) Exames complementares:

No dia do procedimento, foi colhido sangue para se realizar análises sanguíneas (hemograma, bioquímicas e proteinograma) e uma zaragatoa da cavidade oral para despiste de Calicivirus por PCR. O hemograma apresentava neutrofilia e basofilia. As restantes análises apresentavam-se dentro dos valores normais para a espécie e idade.

g) Tratamento:

No dia 16 de Junho de 2017, a Preta foi submetida a anestesia, com protocolo adequado ao animal, para se proceder à colocação dos implantes de ouro. Com o animal sedado, foi realizado um novo exame da cavidade oral onde foi possível confirmar as lesões acima descritas. Os implantes de ouro foram colocados nas zonas das lesões. Depois do procedimento, foi prescrita a seguinte medicação: analgésico (buprenorfina) e antibiótico (amoxiciclina e ácido clavulânico). A Preta teve alta no próprio dia.


h) Monitorização/Resultados:

A Preta foi apresentada a acompanhamento um, dois e cinco meses após a colocação dos implantes de ouro. Ao exame físico, a Preta apresentava-se muito ativa, com o pelo em bom estado e com um aumento da condição corporal (P=3,900Kg). Ao exame da cavidade oral, a Preta permitiu que se abrisse a cavidade oral, não manifestou qualquer sinal de dor à abertura da mesma. À data do primeiro acompanhamento, foi possível observar uma diminuição significativa das lesões que este apresentava aquando

da primeira consulta. Contudo, a proprietária referiu que ainda denota que a Preta apresenta alguma dificuldade em comer.

Aquando do segundo acompanhamento, foi possível verificar que as lesões apresentaram uma melhoria significativa. Em algumas regiões da cavidade oral já não se observaram as lesões. A proprietária relatou que a Preta estava a comer muito bem, realizava a sua higiene sem problemas e estava muito ativa.

Tabela 8 Descrição das lesões da cavidade oral da Preta antes e depois da colocação dos implantes de ouro

Cavidade oral antes da colocação dos implantes de ouro	
	
É possível observar gengivite grave generalizada, estomatite caudal bem como faucite. Apresenta inflamação grave, ulcerativa com hemorragia espontânea.	
Cavidade oral um mês após a colocação dos implantes de ouro	
	
Cavidade oral da Preta com melhoria significativa das lesões	

VII. DISCUSSÃO

O CGEFF é uma doença muito frequente em gatos, o seu prognóstico varia de reservado a mau o que condiciona gravemente a qualidade de vida dos pacientes.

Todos os felinos acima referidos apresentavam um prognóstico mau, uma vez que já tinham sido realizadas outras abordagens terapêuticas com sucesso temporário, pelo que todos os animais apresentaram recidiva, que incluía como sintomas: sialorreia, perda de peso, alteração comportamental, apetite seletivo, má condição de pele e pêlo.

De acordo com as diretrizes para a emissão de um diagnóstico definitivo, todos os animais realizaram eletroforese das proteínas séricas (proteinograma) e a pesquisa de calicivírus pela técnica de PCR. (Holmstrom, 2013; Hofmann-Appollo *et al.*, 2010; Santos *et al.*, 2016).

Apenas o Ricki foi positivo para calicivírus. Tanto a Preta como o Príncipe das Beiras, apresentaram resultados negativos para calicivírus. Apenas o resultado do proteinograma da Preta apresentou elevação das proteínas totais por hipergamaglobulinemia e gamopatia policlonal. Perante estes resultados, o diagnóstico foi baseado na sintomatologia apresentada, na inspeção da cavidade oral, nos exames complementares efetuados e no historial clínico de cada paciente, uma vez que foram diagnosticados previamente aquando da extração cirúrgica múltipla.

Tal como foi mencionado anteriormente, a abordagem terapêutica foi idêntica em todos os pacientes. Os três animais receberam fragmentos de ouro de acordo com o grau e número de lesões que apresentavam na cavidade oral.

Pelo menos um mês após a colocação dos implantes de ouro foi possível verificar que todos os animais responderam positivamente ao tratamento. A Preta foi o animal no qual foi necessário mais tempo para que as lesões cicatrizassem. Por sua vez, esta era a que apresentava as lesões mais graves e localizadas em locais de difícil implantação dos fragmentos de ouro como a mucosa gengival. Mas, ainda assim, os implantes de ouro foram suficientes para que a Preta melhorasse a sua qualidade de vida.

No que diz respeito ao Ricki e, apesar de ser um animal que habita num gatil, o que por sua vez constitui um fator de stress que pode favorecer o aparecimento das lesões do CGEFF, este respondeu positivamente ao tratamento (Doliesleger, 2012). O Ricki, dos três animais incluídos no estudo, era o animal que apresentava as lesões menos graves.

Apesar de ser o único positivo para CVF e FELV, o que se pensava que seria um fator desfavorável para a atuação dos implantes de ouro, mostrou-se indiferente, uma vez que respondeu positivamente ao tratamento (Doliesleger, 2012).

Relativamente ao Príncipe das Beiras, o resultado também foi muito satisfatório. Foram necessários dois meses para que as lesões cicatrizassem na sua totalidade.

É importante referir que nenhum dos proprietários destes três animais realizava ou realiza atualmente procedimentos de profilaxia do CGEFF, nomeadamente, a utilização de uma alimentação que diminuísse a formação de cálculo ou a escovagem dos dentes dos animais.

É de referir que a média de tempo de recuperação de pacientes tratados é de até seis meses, sendo que todos os pacientes apresentaram melhoria significativa num período de tempo muito inferior (Ben-Yakir, 2015).

Nos três casos apresentados, a terapia com implantes de ouro parece ter contribuído para uma resolução dos sinais, permitindo, desta forma, a não utilização de terapia imunossupressora nos animais, não tendo sido verificado efeitos secundários.

Apesar da população do estudo ter sido reduzida, poderá considerar-se o potencial do tratamento com implantes de ouro localmente como terapêutica que contribui para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, através da resolução das lesões, incluindo dos que apresentam mais resistência na recuperação após o uso de terapêutica médicas e cirúrgicas convencionalmente indicadas.

VIII. CONCLUSÃO

A etiologia do CGEFF não é completamente conhecida, podendo variar de animal para animal. Acredita-se que determinados agentes como vírus, bactérias, a alimentação, o ambiente, o manejo (stresse) e a resposta do sistema imunitário, ou a combinação destes fatores com fatores genéticos, estejam na sua origem.

O CGEFF caracteriza-se por uma resposta inflamatória local ou difusa que provoca lesões ulcero-proliferativas na mucosa alveolar, jugal, e lingual, e que se pode estender à região do arco glossopalatino. Estão descritos vários protocolos terapêuticos com abordagem médica, cirúrgica ou a combinação dos dois. Contudo, a maioria das abordagens terapêuticas estabelecidas atualmente não são eficazes no tratamento da doença e as recidivas são frequentes.

A resposta positiva dos pacientes inseridos neste estudo sugere que este é um tratamento com potencial para ser explorado no tratamento de CGEFF, podendo contribuir para a melhoria da sua qualidade de vida. Uma vez que os implantes de ouro não apresentam contraindicação sistêmica podem ser considerados como terapêutica com bons resultados para pacientes diagnosticados com o CGEFF refratários a terapêuticas convencionais médicas e cirúrgicas.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abreu, A.C.A. (2012). Complexo gengivite-estomatite-faringite dos felinos: Revisão de literatura. Dissertação para obtenção de título de Especialização em Clínica Médica de Pequenos Animais. Universidade Federal Rural do Semi-Árido. Mossoró - RN. 37p.

Addie, D.D., Radford, A., Yam, P.S. & Taylor, D.J. (2003). Cessation of feline calicivirus shedding coincident with resolution of chronic gingivostomatitis in a cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Journal*, v. 44, n.4, p. 172-176.

Albino MVC, Daniel AGT, Geraldo Jr CA, Reche Jr, A. Evaluation of the Occurrence of Calicivirus in Cats with Chronic Gingivitis. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings. São Paulo, Brasil. 2009;1-3.

Alfeld, V.F. (2008) Estudo Clínico e Radiológico das Doenças Dentárias e Periodontais de Felinos Domésticos (*Felis catus*). Tese de Dissertação para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária. Rio de Janeiro, Brasil. 87p.

Allemand, V.C., Radighieri, R., Bearl, C.A. (2013). Gengivite-estomatite linfoplasmocitária feline: relato de caso. *Revista de Educação continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*. São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 11, n. 3, p. 24-29, 2013.

Arzi, B., Mills-Ko, E., Verstraete, F.J.M., Kol, A., Walker, N.J., Badgley, M.R., Fazel, N., Murphy, W.J., Vapniarsky, N., Borjesson, D.L. (2015). Therapeutic Efficacy of Fresh, Autologous Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory Gingivostomatitis in Cats. *AlphaMed Press. STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE* 2016;5:1-12.

Baird, K. (2005). Lymphoplasmacytic gingivitis in a cat. *Canadian Veterinary Journal*. 46:530-532.

Bellows J. Feline Dentistry: Oral assessment, treatment, and preventative care. Wiley- Blackwell. 2010. Ed Office, Iowa, USA. 326 p.

Ben-Yakir, S. (2015). Gold Beads Implantation at The Complementary and Alternative Veterinary Medicine Seminar session nº1. Lisboa, Portugal – 27 de Setembro de 2015

Castro-López, J., Planellas, M., Roura, X., Lloret, A. (2011). Estudio retrospectivo de 27 casos de gingivostomatitis crónica felina. *Clínica Veterinária de Pequenos Animales*. 31:151-157.

Chennells, D.J., Chennells, H.M.H., Monsell, G.S. (2012). Feline chronic gingivostomatitis. Acorn House Veterinary Surgery. <http://www.acornhousevets.com/s/ah/docs/petinfo/felinechronicgingivostomatitis.pdf>.
Acedido em: 10 de outubro de 2017

Crawford, J. (2013). Small Animal Dental Procedures for Veterinary Technicians and Nurses. 2ª Edição. Wiley-Blackwell. Capítulo 8 (145-151)

Danscher, G. (2002). In vivo liberation of gold ions from gold implants. Autometallographic tracing of gold in cells adjacent to metallic gold. *Histochem Cell Biol*. 117:447–452.

Diehl, K. & Rosychuk, R.A.W. (1993). Feline gingivitis-stomatitis-pharyngitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, n. 23, v. 1, 139-53.

Dolieslager, S.M.J., Riggio, M.P., Lennon, A., Lappin, D.F., Johnston, N.W., Taylor, D., Bennett, D. (2011). Identification of bacteria associated with feline chronic gingivostomatitis using culture dependent and culture independent methods. *Veterinary Microbiology*. 148:93-98.

Dolieslager, S.M.J. (2012). Studies on the aetiopathogenesis of feline chronic gingivostomatitis. University of Glasgow Thesis.

Dowers, K.L., Hawley, J.R., Brewer, M.M., Morris, A.K., Radecki, S.V., Lappin, M.R. (2009). Association of Bartonella species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*.

Durkes, T. (1992). Gold Bead Implants. Problems in Veterinary Medicine Journal. 1992 Mar;4(1):207-11.

Fleming, C.J., Salisbury, E.L., Kirwan, P., Painter, D.M., Barnetson, R.S. (1996). Chrysiasis after low-dose gold and UV light exposure. J Am Acad Dermatol 34:349–351

Fricker, S. (1996). Medical use of gold compounds: pas, present and future. Gold bulletin 1996, 29 (2).

Geraldo Junior, C.A. (2010). Avaliação da ocorrência do calicivírus felino e do herpesvírus felino tipo 1 em gatos com gengivite-estomatite crônicas naturalmente infectados pelo vírus da imunodeficiência felina. Tese de Dissertação para obtenção do título de Mestre em Ciências. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. 2010; 82 p.

Gil, S., Leal, R.O., Duarte, A., McGahie, D., Sepúlveda, N., Siborro, I., Cravo, J., Cartaxeiro, C., Tavares, L.M. (2013). Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. Veterinary Science. 94:753-763.

Girard, N., Pingret, J.L. (2010). Real-time PCR quantification of Feline Calicivirus: prospective study on 20 cases of feline caudal stomatitis. Proceedings 19th European Congress of Veterinary Dentistry. Nice, France, 23-25 September. 197-199.

Gorrel, C. (2008). Feline oral conditions - chronic gingivostomatitis and resorptive lesions. Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress. Dublin, Ireland. 147-148.

Gregory, C.R. (2000) Immunosuppressive agents. In: *Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice*. Editor: J.D. Bonagura. W.B. Saunders Company (Philadelphia), 509-513.

Hale, F.A. (2010). The disease formerly known as lymphocytic/plasmacytic gingivo-stomatitis. <http://www.toothvet.ca/PDFfiles/fcgs.pdf> Acedido em: 15 de outubro de 2017.

Harley, R., Helps, C.R., Harbour, D.A., Gruffydd-Jones, T.J. & Day, M.J. (1999). Cytokine mRNA expression in lesions in cats with chronic gingivostomatitis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, n.6, v.4, 471-8.

Harley, R. (2003). Feline gingivostomatitis. In: *Proceedings of Hill's European Symposium on Oral Care*. Amesterdão, Holanda. 34-41.

Harley, R.; Gruffydd-Jones, T.J. & Day, M.J. (2003); Salivary and serum immunoglobulin levels in cats with chronic gingivostomatitis. *Veterinary Record*, n.152. 125-129.

Harley, R., Gruffydd-Jones, T.J., Day, M.J. (2011). Immunohistochemical Characterization of Oral Mucosal Lesions in Cats with Chronic Gingivostomatitis. *J. Comp. Path.* 2011. Vol. 144, 239-250.

Healey, K.A., Dawson, S., Burrow, R., Cripps, P., Gaskell, C.J., Hart, C.A., Pinchbeck, G.L., Radford, A.D. & Gaskell, R.M. (2007). Prevalence of feline chronic gingivo-stomatitis in first opinion veterinary practice. *Journal of feline medicine and surgery*, 9(5),373-381.

Hennet, P. (1997). Chronic gingivo-stomatitis in cats: long-term follow-up of 30 cases treated by dental extractions. *Journal of Veterinary Dentistry*, n.1, v.14, 15-21.

Hennet, P. R.; Camy, G. A.; McGahie, D. M. & Albouy, M. V. (2011). Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomized, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. *Journal of feline medicine and surgery*, n.13, 577 – 587.

Hitt, M.E. (2003). Lymphoplasmocytic stomatitis. In: *Handbook of Small Animal Practice* .R.V. Morgan; R.M. Bright; M.S. Swartout (eds.), Saunders (Filadélfia). 303-304.

Hofmann-Appollo, F. (2008). *Complexo gengivite-estomatite-faringite dos felinos*. 2008. Doutorado (Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de São Paulo). São Paulo.

Hofmann-Appollo, F., Carvalho, V.G.C., Gioso, M.A. (2010). Complexo gengivite- estomatite-faringite dos felinos. *Clínica Veterinária*. 84:44-52.

Holmstrom, S.E., Bellows, J., Juriga, S., Knutson, K., Niemiec, B.A., Perrone, J. (2013) AAHA Dental Care Guidelines for Dogs and Cats. *Veterinary Practice Guidelines*. 49:75-82.

Hielm-Bjorkman, A., Raekallio, M., Kuusela, E., Saarto, E., Markkola, A., Tulamo, R. M. (2001). Double-blind evaluation of implants of gold wire at acupuncture points in the dogs as a treatment for osteoarthritis induced by hip dysplasia. *Veterinary Record*. 149, 452-456.

Jaeger, G. T., Larsen, S., Sou, N., Moe, L. (2006). Double-blind, placebo-controlled trial of the pain-relieving effects of the implantation of gold beads into dogs with hip dysplasia. *Veterinary Record*. 158, 722-726.

Jennings, M.W., Lewis, J.R., Soltero-Rivera, M.M., Brown, D.C., Reiter, A.M. (2015). Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000-2013). *Scientific Reports*. JAVMA, Vol 246, No. 6, 15 de Março, 2015.

Johnston, N. (1998). Acquired feline oral cavity disease. *In Practice*, 20(4),171-179.

Johnston NW. (2012). An updated approach to chronic feline gingivitis stomatitis syndrome. *Veterinary Practice*. 44:34-38.

Johnston, N.W. (2013). Feline chronic gingivitis stomatitis. Draft DentalVets 2013a. <http://www.dentalvets.co.uk/docs/Feline-FCGS%20-vMay2013.pdf>. Acedido em:

Larsen, A., Stoltenberg, M., Danscher, G. (2007). In vitro liberation of charged gold atoms: autometallographic tracing of gold ions released by macrophages grown on

metallic gold surfaces. *Histochem Cell Biol.* 128:1–6.

Leal, R.O., Gil, S., Brito, M.T.V., McGahie, D., Niza, M.M.R.E., Tavares, L. (2013). The use of oral recombinant feline interferon omega in two cats with type II diabetes mellitus and concurrent feline chronic gingivostomatitis syndrome. *Irish Veterinary Journal* 2013, 66:19.

Lommer, M.J. & Verstraete, F.J.M. (2003). Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis. *Oral Microbiology and Immunology.* 18:131-134.

Lommer, M.J. (2013). Oral inflammation in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Anim Practice.* 43:555-571.

Lyon, K.F. (2005). Gingivostomatitis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 35(4),891-911, vii.

Matilde, K.S., Lourenço, M.L.G., Zahn, F.S., Machado, L.H.A. (2013). Complexo gengivite estomatite felina: Revisão de literatura. *Veterinária e Zootecnia.* 20:160-170.

Martín, F.M. (2011). Los implantes de oro en las artrosis invalidantes: 10 años de experiencia clínica en la especie canina. Gold bead implants in disabling osteoarthritis: 10 years of clinical experience in canines. *Revista Internacional de Acupuntura.* 5, abr-jun/2011.

Martín, F.M., Ribot, X. (2009). Utilisation des implants d'or chez les carnivores domestiques. *Bull. Soc. Vét. Prat. de France*, janvier/février/mars 2009, T. 93, n° 1

Martijn, P .C.M. (2008). Prevalence of feline calicivirus in cats with chronic gingivitis stomatitis and potential risk factors. *Faculty of Veterinary Medicine Thesis.* Utrecht.39 p.

Mestrinho, L.A., Runhau, J., Bragança, M. & Niza, M.M.. (2013). Risk assessment of feline tooth resorption: a Portuguese clinical case control study. *Journal of Veterinary Dentistry.* Summer 2013, 30(2), 78-83.

Müller, D. (2002). Interferon therapy in dogs and cats. *Kleintiermedizin*, 8, 334-337

Niemiec, B.A. (2008). Oral pathology: Topical review. Southern California Veterinary Dental Specialties, USA: Elsevier. 23:59-71.

Niemiec, B.A. (2012). Oral pathology. Book of proceedings. 21st European Congress of Veterinary Dentistry. Lisbon, Portugal, 24-27 Maio. 2012b:90-91.

Niza, M. M. R. E., Mestrinho, L. A. & Viela, C. L.. (2004). Gengivo-estomatite crónica felina – um desafio. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. v 99, n 551. (pp.127-135).

Perry, R. & Tutt, C. (2015). Periodontal disease in cats: Back to basics - with an eye on the future. *Journal of feline medicine and surgery*, 17(1),45-65.

Persillin, R.H., Ziff, M. (1966). The effect of gold salt on lysosomal enzymes of the peritoneal macrophages. *Arthritis Rheum*; 9 : 57-65

Quimby, J.M., Elston, T., Hawley, J., Brewer, M., Miller, A., Lappin, M. (2008). Evaluation of the association of Bartonella species, feline herpesvirus 1, feline calicivirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 10:66-72.

Rolim, V.M., Pavarini, S.P., Campos, F.S., Pignone, V., Faraco, C., Muccillo, M.S., Roehe, P.M., Costa, F.V.A., Driemeier, D. (2014). Clinical, pathological, immunohistochemical and molecular characterization of feline chronic gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1–7

Santos, B., Requicha, J.F., Pires, M. A., Viegas, C. (2016). Complexo Gengivite-Estomatite-Faringite-Felino – A doença e o diagnóstico. *Revista Lusófona de Ciência e Medicina Veterinária* (S.I), v. o, p.18-27, dec. 2016.

Sousa, N.R., Tannús, L., Scognamillo-Szabó, M.V.R. (2010). Implante de fragmentos de ouro em pontos de acupuntura e pontos gatilho para o tratamento de displasia coxo-femoral em cães – Revisão de Literatura. *Veterinária e Zootecnia* 2010 set.; 17(3): 335-342.

Southerden, P. & Gorrel, C. (2007). Treatment of a case of refractory feline chronic gingivostomatitis with feline recombinant interferon Omega. *Journal of Small Animal Practice*, n. 48, (pp.104-106).

Southerden, P. (2010). Patients with oral and dental disease. Sample chapters from BSAVA manual of canine and feline: Rehabilitation, supportive and palliative care. Lindley S, Watson P. British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley. 365-373.

Steuernagel, E. (2007). Gengivite-estomatite em felinos domésticos. Tese para obtenção de Pós- Graduação. UCB, Rio de Janeiro. 31p.

Theyse, L.F.H., Logan, E.I. & Picavet, P. (2003). Partial extraction in cats with gingivitis-stomatitis-pharyngitis-complex – Beneficial effects of a recovery food. *Livro de Resumos Hill's European Symposium on Oral Care*, Amesterdão, (pp.64-65).

Venturini M. (2006). Estudo retrospectivo de 3055 animais atendidos no OdontoVet® (Centro Odontológico Veterinário) durante 44 meses. Dissertação de Mestrado em Cirurgia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.

Zainali, K., Baas, J., Jakobsen, T., Danscher, G., Soballe, K. (2010). Particulate gold as an anti-inflammatory mediator in bone allograft—An animal study. Wiley Online Library

Zainali, K. (2011). The Applicability of Metallic Gold as Orthopedic Implant Surfaces. Experimental animal studies. Faculty of Health Sciences University of Aarhus.

Yang, J.P., Merin, J.P., Nakano, T., Kato, T., Kitade, Y., Okamoto, T. (1995) Inhibition of the DNA-binding activity of NF-kappa B by gold compounds in vitro. *FEBS Lett* 361:89–96

Yoshida, S., Kato, T., Sakurada, S., Kurono, C., Yang, J.P., Matsui, N., Soji, T., Okamoto, T. (1999) Inhibition of IL-6 and IL-8 induction from cultured rheumatoid synovial fibroblasts by treatment with aurothioglucose. *Int Immunol* 11:151–158

White, S.D.; Rosychuk, R.A.; Janik, T.A.; Denerolle, P. & Schultheiss, P. (1992). Plasma cell stomatitis-pharyngitis in cats: 40 cases (1973-1991). *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 200, n.9, p.1377-1380.

Wiggs R.B. & Lobprise, H.B. (1997). Domestic Feline Oral and Dental Disease. In: *Veterinary Dentistry – Principles and Practice*. Editores: R.B. Wiggs e H.B. Lobprise. Lippincott- Raven (Filadélfia, Nova York), (pp.482-517).

Winer, J.N., Arzi, B., Verstraete, F.J.M. (2016). Therapeutic Management of Feline Chronic Gingivostomatitis: A Systematic Review of the Literature. *Journal Frontier in Veterinary Science*. 3: 54.